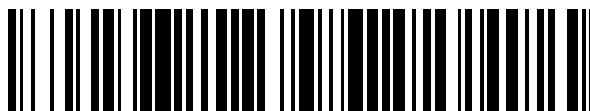


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 865**

51 Int. Cl.:  
**C12Q 1/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07789647 .0**  
96 Fecha de presentación: **15.05.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2019872**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2009**

54 Título: **MÉTODO PARA PREDECIR LA RESPUESTA A AGENTES BLOQUEADORES DEL TNF.**

30 Prioridad:  
**16.05.2006 EP 06290789**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.03.2012**

73 Titular/es:  
**INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET  
DE LA RECHERCHE MÉDICALE)  
101, RUE DE TOLBIAC  
75654 PARIS CEDEX 13, FR**

72 Inventor/es:  
**SALIER, Jean-Philippe;  
DAVEAU, Maryvonne;  
GAUTHIER-JAUNEAU, Anne-Christine;  
VITTECOQ, Olivier;  
LE LOËT, Xavier;  
DARAGON, Alain;  
MEJJAD, Othmane y  
LEQUERRE, Thierry**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 375 865 T3

## DESCRIPCIÓN

Método para predecir la respuesta a agentes bloqueadores del TNF.

La presente invención se refiere a un método para predecir la respuesta a un tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ .

5 La artritis reumatoide (AR) es una poliartritis crónica, autoinmunitaria e inflamatoria que induce lesión articular e incapacidad. El factor  $\alpha$  de la necrosis tumoral (TNF $\alpha$ , por su nombre en inglés) desempeña una función clave en los acontecimientos patológicos que van asociados, y se ha identificado que es una diana terapéutica. De hecho, los agentes bloqueadores del TNF $\alpha$  (ABT) tal como infliximab, etanercept y adalimumab han revolucionado el cuidado terapéutico de los pacientes resistentes al metotrexato. Diversos ensayos clínicos con una politerapia de  
10 ABT/metotrexato han demostrado resulta eficaz en el 60 al 80% de tales pacientes. Los ABT reducen la inflamación articular, enlentecen el daño articular y mejoran la función física. Aún así, del 20 al 40% de los pacientes con AR a los que se les da una politerapia de ABT/metotrexato no responden a este tratamiento. Además, los ABT pueden tener efectos secundarios y son costosos, y resulta impredecible la eficacia de cualquier ABT en un paciente determinado. Por estos motivos, predecir la capacidad de respuesta a un ABT determinado sería muy útil.

15 Dado que los polimorfismos genéticos, tal como los haplotipos HLA-DR, se han asociado a una evolución natural variable de la AR y a una respuesta heterogénea a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales, unos pocos estudios han intentado identificar los marcadores genéticos para la eficacia de los ABT y se han centrado en los promotores de varios genes de citocinas (Kang CP et al. 2006; Mugnier et al. 2003; Cuchacovich et al. 2004). Por ejemplo, la variación de secuencia en el promotor del gen del TNF $\alpha$  se ha asociado a una respuesta variable al infliximab (Mugnier et al. 2003). No obstante, se obtuvieron conclusiones  
20 similares también para el etanercept (Mugnier et al. 2004) y, por lo tanto, tales genotipados no sirven para seleccionar el ABT que proporcione los mayores beneficios (Lequerré T et al. 2005). Dado que la respuesta al tratamiento probablemente depende de los polimorfismos en muchos locus (Briges SL et al. 2004), recientemente se ha utilizado el análisis de expresión génica de todo el genoma con matrices del ADNc para identificar los marcadores de la capacidad de respuesta en las células mononucleares de la sangre periférica (CMSP). Sin embargo, el número de este tipo de estudios es todavía muy escaso (Kekow et al. 2004; Meisel et al. 2004) y se han identificado muy pocos genes informativos (Kekow et al. 2004). Además, en todos los casos, había muy pocos pacientes por estudio, lo que imposibilitó la elaboración de conclusiones estadísticamente válidas (Meisel et al. 2004) o un análisis confirmativo en otro conjunto de pacientes independiente (Kekow et al. 2004).

30 La búsqueda preliminar de los parámetros predictivos fue descrita por los inventores en distintas conferencias (American College of Rheumatology 2005, San Diego, 13-17 de noviembre de 2005; American College of Rheumatology 2004, San Antonio, 19-21 de octubre de 2004; Jornada Científica del Club Rhumatisme et inflammation (CRI), 4 de junio de 2004, París (Instituto Pasteur), Jornada de IFRMP 2004, 18 de junio de 2004, Dieppe; Congreso Nacional de la Sociedad Francesa de Reumatología (SFR) 2005, 4-7 de diciembre de 2005, CNIT de la Défense, París; Congreso Nacional de la Sociedad Francesa de Reumatología (SFR) 2004, 15-17 de  
35 noviembre de 2004, CNIT de la Défense, París).

Lequerré et al., *Arthritis and Rheumatism*, 2004, vol. 50, página S398 y Lequerré et al., *Arthritis and Rheumatism*, 2005, vol. 52, n.º 9S, páginas S569-S570 describen que el perfil de expresión génica en las CMSP es una herramienta para la predicción de la capacidad de respuesta del infliximab en la artritis reumatoide.

40 La solicitud de patente de los EE.UU. n.º 2005/196799 describe chips de ADN que son útiles para el análisis genético.

Maini et al., 1999, *The Lancet*, vol. 354, n.º 9194, páginas 1932-1939, describe el que el infliximab se puede usar como fármaco para tratar los pacientes con artritis reumatoide.

**Compendio de la invención**

45 Debido al análisis del transcriptoma en las CMSP de los pacientes con AR, los inventores ahora han identificado un pequeño conjunto de transcritos cuyos niveles combinados permiten predecir de modo fiable la respuesta al tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ .

Sobre esta base, la invención da a conocer un método *in vitro* para predecir si un paciente con artritis reumatoide responderá a un tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ , comprendiendo dicho método la determinación del  
50 nivel de expresión de ocho genes en una muestra biológica de dicho paciente, en donde dichos genes son EPS15, HLA-DPB1, AKAP9, RASGRP3, MTCBP-1, PTNP12, MRPL22 y RPS28.

El perfil de expresión combinada de estos genes es informativo del estado del paciente que, antes de cualquier

tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ , se puede clasificar como un paciente que responde o un paciente que no responde, y darle el tratamiento adecuado.

5 El método comprende la etapa adicional de comparar el nivel de expresión de dichos genes con unos valores de referencia obtenidos de los grupos de pacientes que responden y de los que no responden. El paciente tiene, lo más preferentemente, artritis reumatoide, en donde el paciente tiene una artritis reumatoide que está activa.

En una realización preferente, el agente bloqueador del TNF $\alpha$  es un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , p. ej., infliximab.

El paciente a analizar puede recibir un tratamiento básico que no sea de agente bloqueador del TNF $\alpha$ , p. ej., puede tratarse con metotrexato, azatioprina o leflunomida.

10 El nivel de expresión se determina ventajosamente mediante la cuantificación del nivel del ARNm de dichos genes en la muestra biológica. La utilización de un chip de ADN resulta particularmente útil para este fin. El ensayo que utiliza tal chip es realmente fiable, rápido y barato.

Un objeto más de la invención es el chip de ADN que permite realizar tal método, a saber, un chip de ADN que comprende un soporte sólido que porta ácidos nucleicos que son específicos de los transcritos de EPS15, HLA-DPB1, AKAP9, RASGRP3, MTCCBP-1, PTNP12, MRPL22 y RPS28.

15 **Leyenda de la figura**

La figura 1 muestra la cantidad relativa de los transcritos en la situación de referencia frente a 3 meses en los pacientes que responden o en los pacientes que no responden. Para cada transcrito, los 4 niveles (valor medio) mostrados en la situación de referencia y después de 3 meses en los pacientes que responden y en los pacientes que no responden se expresan como un porcentaje de la cantidad media en la situación de referencia en los pacientes que responden (100%). Todas las diferencias significativas se observan en el conjunto de pacientes que no responden: hay un asterisco fuera de la barra cerrada cuando diferencia es en los pacientes que no responden en la situación de referencia frente a 3 meses ( $p < 0,05$ ; prueba pareada de Wilcoxon); hay un asterisco dentro de la barra cerrada cuando la diferencia es a los 3 meses en los pacientes que responden frente a los que no responden ( $p < 0,05$ , prueba de Mann y Whitney). En cualquier grupo de pacientes, por lo tanto, se consideró una tendencia hacia un incremento o una disminución del nivel siempre y cuando el valor a los 3 meses estuviera, respectivamente, por encima o por debajo del valor de la situación de referencia, independientemente de la diferencia de estos valores.

**Descripción detallada de la invención**

30 El método de la invención se basa en la identificación de un conjunto de genes cuyos perfiles de expresión combinada permiten diferenciar los pacientes entre pacientes que responden y pacientes que no responden a un tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ .

En la práctica, la determinación rápida del nivel de expresión de dichos genes, p. ej., mediante RT-PCR cuantitativa, ofrece una poderosa herramienta para predecir la capacidad de respuesta a un agente bloqueador del TNF $\alpha$ .

35 El estudio presentado en el ejemplo muestra que tal análisis permite predecir la eficacia de los agentes bloqueadores del TNF $\alpha$ , tal como infliximab, con una sensibilidad del 80%, una especificidad del 100% y un valor predictivo positivo del 100%, y un valor predictivo negativo del 83%.

**Definiciones**

La terminología «paciente» se refiere a cualquier sujeto (preferentemente humano) aquejado de artritis reumatoide.

40 El método de la invención es particularmente útil para predecir la respuesta a un tratamiento mediante un agente bloqueador del TNF $\alpha$  en un paciente con artritis reumatoide que es activa. La actividad de la enfermedad se puede medir de acuerdo con los estándares reconocidos en la técnica. El «índice de la actividad de la enfermedad» (DAS, por su nombre en inglés) es una medida de la actividad de la artritis reumatoide. En Europa, el DAS es el estándar reconocido en investigación y en la práctica clínica.

En el cálculo se incluyen los parámetros siguientes (Van Gestel et al. 1996):

- 45
- Número de articulaciones dolorosas a la palpación (TEN, por su nombre en inglés)
  - Número de articulaciones hinchadas (SW, por su nombre en inglés)
  - Velocidad de sedimentación globular (VSG)

- Valoración del paciente de la actividad de la enfermedad (EVA; mm)

Los pacientes con un índice 28 de actividad de la enfermedad (DAS28)  $\geq 5,1$  son un grupo preferente de pacientes.

Los pacientes que son resistentes al metotrexato (MTX), normalmente considerado el tratamiento de primera línea para tratar la AR, son un grupo preferente más de pacientes para quienes el método de la invención puede ser particularmente útil.

Más generalmente, los pacientes que ya reciben un tratamiento básico para la AR, p. ej., con MTX, azatioprina o leflunomida, son particularmente buenos candidatos para comprobar el método de la invención.

Después de comprobar la capacidad de respuesta al tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ , a los pacientes se les puede recetar un agente bloqueador del TNF $\alpha$  con o sin el mismo tratamiento básico. En particular, la politerapia infliximab/MTX puede ser particularmente eficaz para los pacientes con AR.

La terminología «muestra biológica» se refiere a cualquier muestra biológica obtenida de un paciente, preferentemente una muestra que contiene ácidos nucleicos. Ejemplos de tales muestras incluyen líquidos, tejidos, muestras de células, órganos, biopsias, etc. Las muestras más preferentes son sangre, plasma, saliva, orina, líquido seminal, etc. Se prefiere la sangre periférica y las células mononucleares (CMSP) son las células preferentes. De ellos se puede extraer con facilidad el ARN total. La muestra biológica se puede tratar antes de su uso, p. ej., para poner a disposición los ácidos nucleicos. Las técnicas de lisis de células o de proteínas, concentración o dilución de ácidos nucleicos, las conoce el experto en la técnica.

«Agente bloqueador del TNF $\alpha$ » se refiere a moléculas, tales como proteínas o moléculas pequeñas, que pueden reducir significativamente las propiedades del TNF $\alpha$ . El TNF $\alpha$ , una citocina que se produce de forma natural, desempeña una función central en la respuesta inflamatoria y en la lesión inmunitaria. Se forma por la escisión de una proteína transmembranaria precursora, que forma moléculas solubles que se agregan para formar complejos trimoleculares. A continuación, estos complejos se fijan a receptores que se encuentran en muchos tipos de células. La unión produce un abanico de efectos proinflamatorios, entre ellos la liberación de otras citocinas proinflamatorias, que incluyen IL-6, IL-8 e IL-1; liberación de las metaloproteasas de la matriz; e inducción de la expresión de las moléculas de adhesión endotelial, lo que además amplifica la cascada inflamatoria e inmunitaria al atraer a los leucocitos a los tejidos extravasculares.

Tales agentes bloqueadores incluyen anticuerpos anti-TNF $\alpha$ , p. ej., infliximab, adalimumab, CDP571 o D2E7. También se han desarrollado proteínas recombinantes basadas en el receptor del TNF (p. ej., etanercept, una proteína de fusión recombinante que consiste en dos receptores del TNF $\alpha$  solubles unidos mediante el fragmento Fc de una molécula de IgG1 humano). También se puede utilizar un receptor soluble pegilado de tipo 1 del TNF como agente bloqueador del TNF. Adicionalmente, se ha demostrado que la talidomida es un potente agente anti-TNF. Por consiguiente, los agentes bloqueadores del TNF $\alpha$  incluyen además análogos de la talidomida que inhiben la fosfodiesterasa 4 (IV) u otros inhibidores de la fosfodiesterasa IV.

Un «paciente que responde», o grupo de pacientes que responde, se refiere a un paciente, o grupo de pacientes, que muestra o mostrará un alivio clínicamente significativo de la AR cuando se trata con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ . Un grupo de pacientes que responde preferente que mantiene los valores de control es un grupo que muestra un cambio de la DAS28  $\geq 1,2$  después de tres meses de tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$  tal como infliximab.

El nivel de expresión de los genes se determina y se compara entre un grupo de pacientes que responde y un grupo de pacientes que no responde. Dicho nivel de expresión de genes corresponde al perfil de expresión combinada de dichos genes en cada grupo.

Los perfiles de expresión en los grupos que responden y los grupos que no responden se muestran en la figura 1.

La comparación entre los grupos se puede realizar mediante herramientas informáticas, tal como las herramientas de clasificación de aprendizaje supervisado máquinas de soporte vectorial (SVM, por sus siglas en inglés). Esta herramienta tiene en cuenta la expresión diferencial de los agrupamientos de genes, a saber, de la combinación de los genes entre grupos, y genera un algoritmo. Esto último permite predecir el estado de cualquier paciente entre que no responde o que responde, siempre y cuando se haya determinado el mismo nivel de transcritos en dicho paciente.

### **Los conjuntos de genes predictivos**

Todos los genes identificados se conocen de por sí, y se recogen en las tablas A y B que vienen a continuación. La tabla A presenta el conjunto de ocho genes cuyo perfil de expresión combinada se ha demostrado que es informativo con respecto a la capacidad de respuesta a un tratamiento con el agente bloqueador del TNF $\alpha$ . Éstos

son los transcritos de EPS15, HLA-DPB1, AKAP9, RASGRP3, MTCBP-1, PTNP12, MRPL22 y RPS28.

Dicho esto, también se contempla utilizar sólo una subcombinación de estos transcritos, p. ej., una subcombinación de 4 o 5 de ellos.

**TABLA A: subconjunto de 8 genes (transcritos)**

Gen	Número de acceso de EMBL	Descripción	SEQ ID n.º
EPS15	BC051873	Sustrato 15 de la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico	1
HLA-DPB1	AY656678	SUBUNIDAD $\beta$ -1 DE TIPO HISTOCOMPATIBILIDAD DE HLA-DP	3
AKAP9	BC015533	Proteínas de anclaje a la cinasa A (AKAP)	5
RASGRP3	BC027849	Proteína 3 de liberación de guanilo de RAS (regulada por el calcio y DAG)	7
MTCBP-1	AB158319	Proteína 1 de fijación a la cola citoplasmática de la metaloproteasa de la matriz de tipo 1 unida a la membrana (MTCBP-1)	9
PTNP12 o PTPN12	BC050008	Tipo 12 de proteín-tirosina fosfatasa que no es receptora	11
MRPL22	BC012565	Proteína L22 ribosómica de la mitocondria	13
RPS28	BC070218	Proteína ribosómica S28	15

5

**EPS15**

Este gen codifica una proteína que forma parte de la vía del EGFR. El sustrato 15 de la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EPS15) está presente en las invaginaciones recubiertas de clatrina y está implicado en la endocitosis mediada por el receptor del EGF. Se han observado variantes transcripcionales por ajuste alternativo de este gen.

10

**HLA-DPB1**

El gen HLA-DBP1 codifica la subunidad  $\beta$  1 de tipo de histocompatibilidad de HLA-DP. La HLA-DPB pertenece a los parálogos de la cadena  $\beta$  de clase II del HLA. Esta molécula de clase II es un heterodímero que consiste en una cadena  $\alpha$  (DPA) y una cadena  $\beta$  (DPB), ambas ancladas en la membrana. Desempeña una función central en el sistema inmunitario al presentar los péptidos procedentes de las proteínas extracelulares.

15

**AKAP9**

El gen AKAP9 codifica las proteínas de anclaje a la cinasa A (AKAP), que es un grupo de proteínas que tienen la función común de fijarse a la subunidad reguladora de la proteína cinasa A. El ajuste alternativo de este gen da lugar a muchas isoformas que interaccionan con proteínas diferentes implicadas en varias vías de la transducción de señales. Estas proteínas incluyen la proteína A de tipo II, la proteín-serina/treonina cinasa N, la proteína fosfatasa 1, y la proteína fosfatasa 2a.

20

**RASGPR3**

El gen RASGPR3 codifica la proteína 3 liberadora de guanilo de RAS (regulada por DAG y calcio) que pertenece a la subfamilia de las GTPasas. Interviene en la transducción de señales. Los factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF, por su nombre en inglés), tal como RASGRP3, sirven como activadores de RAS al favorecer la adquisición de GTP para mantener el estado activo fijado a GTP y son la conexión clave entre los receptores de la superficie celular y la activación de RAS.

25

**MTCBP1**

5 El gen MTCBP1 codifica la proteína 1 de fijación a la cola citoplasmática de la metaloproteasa de la matriz de tipo 1 unida a la membrana (MTCBP-1) que se fija a la cola citoplasmática de la metaloproteasa de la matriz de tipo 1 unida a la membrana. Esta proteína se expresa débilmente en las líneas celulares tumorales. Interviene en la adhesión celular y en la inhibición de la proliferación celular.

**PTPN12**

El gen PTPN12 codifica la proteína-tirosina fosfatasa de tipo 12 que no es receptora perteneciente a la familia de las tirosina fosfatasas (PTP). Se sabe que las PTP son moléculas de señalización en numerosos procesos celulares tales como la diferenciación celular, el ciclo mitótico y la transformación oncogénica.

10 **MRPL22**

15 Las proteínas ribosómicas mitocondriales de mamíferos están codificadas por genes nucleares y ayudan a la síntesis de las proteínas dentro de la mitocondria. Los ribosomas mitocondriales (mitorribosomas) consisten en una subunidad menor 28S y una subunidad mayor 39S. Entre especies diferentes, las proteínas que comprenden el mitorribosoma difieren enormemente en la secuencia y, a veces, en las propiedades bioquímicas, lo que dificulta el reconocimiento mediante homología de secuencia. Este gen codifica una proteína de la subunidad 39S que pertenece a la familia de las proteínas ribosómicas L22.

**RSP28**

El gen RSP28 codifica la proteína ribosómica S28 que es un componente de la subunidad 40S del ribosoma. La proteína pertenece a la familia S28E y se localiza en el citoplasma.

20 En una realización particular, el método de la invención comprende además la determinación del nivel de expresión de los genes de la tabla B, o de una subcombinación de los mismos (combinados con el conjunto de ocho genes que se define en la tabla A):

**TABLA B: Otros transcritos de interés para el método predictivo**

Transcrito	Número de acceso del EMBL	SEQ ID
AADAT	BC031068	17
COX7AL2	NM_001865.2	19
CXCL5	BC008376	21
ELMOD2	BC015168	23
FBXO5	BC018905	25
KNG1	BC060039	27
LAMR1	BC070263	29
MUCDHL	AY358368	31
PFKFB4	AF108765	33
PSMB9	BC065513	35
RPL35	BC000348	37
RPS16	M60854	39
TBL2	AF097484	41
THRAP3	BC112350	43

193472 Kininógeno 1	BC060039	45
239932	Homólogo 2 de ELAC	47
QIL-1	NM 205767	49
SCAM-1	BC 016355	51
MUSTN1	AC D 38595	53
WDR39	NM025396,2	55
114519	BC 011054	57
415079	DKFZP566MP046	59
244313	HS21640657 (EST)	60
295669	HS.562814 (EST)	61
234261	HS4622065 (EST)	62
123983	Hs.98510	63
82303	HS4622065 (EST)	64
247176	HS573014 (EST)	65

La lista de transcritos no describe ninguna serie significativa de transcritos cuya alteración de nivel podría apuntar a la importancia fisiopatológica de una función o vía predominante. De hecho, estos transcritos cubren tales proteínas y funciones diferentes como componentes ribosómicos (LAMR1, MRPL22, RPL35, RPS16, RPS28), adhesión celular e inhibición de la migración/invasión celular (LAMR1, MUCDHL, MTCBP1), citocromos (CYP3A4, CYP4F12) y citocromo oxidasa (COX7A2L), proteólisis mediada por el proteasoma (FBXO5, PSMB9), diversas enzimas (AADAT, PFKFB4), señalización intra- o extracelular (AKAP9, CXCL5, PTPN12, RASGRP3, TBL2, THRAP3), esto incluye reguladores de la vía de ERK (EPS15, SCAM-1) e inmunidad adaptativa o innata (KNG1, MCP, PSMB9, HLA-DPB1). Sin embargo, hay que destacar dos transcritos, a saber, MUSTN1 y HLA-DPB1. De hecho, el transcrito de MUSTN1 codifica una proteína implicada en el desarrollo y la regeneración de los huesos (Allison et al. 2006) y algunos alelos de HLA-DPB1 están asociados a un riesgo relativamente elevado de recidiva de la AR (Chen et al. 2005). Las variaciones opuestas en los niveles de transcritos que se observan en los pacientes que responden frente a los pacientes que no responden sugieren con fuerza que los transcritos informativos derivan de los genes regulados por el TNF $\alpha$ . De hecho, previamente se describió una expresión dependiente del TNF $\alpha$  de los genes CXCL5, CYP3A4, LAMR1, MCP, y PSMB9, como se observa aquí (Gao et al. 1991; Koch et al. 1994; Persson et al. 2003; Chun et al. 2002; Clausse et al. 1998). No obstante, sólo dos de los transcritos presentes, a saber, MCP y PTPN12, se encuentran entre la lista de genes que están regulados directamente por la vía del TNF $\alpha$ /NF $\kappa$ B, bien en la AR (Hyc et al. 2003) o bien en otro contexto (Groettrup et al. 2001; Taberner et al. 2005). Por consiguiente, es probable que la mayoría de transcritos sean dianas indirectas del TNF $\alpha$ .

20

#### **Determinación del nivel de expresión**

La determinación del nivel de expresión de un gen se puede realizar mediante numerosas técnicas. Por lo general, el nivel de expresión que se determina es un nivel de expresión relativo.

Más preferentemente, la determinación comprende poner en contacto la muestra con reactivos selectivos, tales como sondas, cebadores o ligandos, y, gracias a ellos, detectar la presencia, o medir la cantidad, del polipéptido o de los ácidos nucleicos de interés que había en la muestra original. La puesta en contacto se puede realizar en cualquier dispositivo adecuado, tal como una placa, placa de microtitulación, tubo de ensayo, pocillo, vidrio, columna, etc. En realizaciones específicas, la puesta en contacto se realiza sobre un sustrato recubierto con el reactivo, tal como una matriz de ácido nucleico o una matriz de ligandos específicos. El sustrato puede ser un sustrato sólido o semisólido, tal como cualquier soporte adecuado que comprende vidrio, plástico, nilón, papel, metal, polímeros y similares. El sustrato puede ser de varias formas y tamaños, tal como un portaobjetos, una membrana, una perla, una columna, un gel, etc. La puesta en contacto se puede realizar en cualquier condición adecuada para que se forme un complejo detectable, tal como un híbrido de ácido nucleico o un complejo

30

anticuerpo-antígeno, entre el reactivo y los ácidos nucleicos o polipéptidos de la muestra.

En una realización preferente, el nivel de expresión se puede determinar al determinar la cantidad de ARNm.

5 Los métodos para determinar la cantidad del ARNm se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, el ácido nucleico contenido en las muestras (p. ej., célula o tejido preparado del paciente) se extrae primero de acuerdo con los métodos estándares, por ejemplo, utilizando enzimas líticas o disoluciones químicas o se extrae mediante resinas de unión al ácido nucleico siguiendo las instrucciones del fabricante. Luego, el ARNm extraído se detecta mediante hibridación (p. ej., análisis de transferencia Northern) y/o amplificación (p. ej., RT-PCR). Preferentemente, se prefiere la RT-PCR cuantitativa o semicuantitativa. La RT-PCR cuantitativa o semicuantitativa en tiempo real es particularmente ventajosa.

10 Otros métodos de amplificación incluyen la reacción en cadena de la ligasa (LCR, por su nombre en inglés), amplificación mediada por la transcripción (TMA, por su nombre en inglés), amplificación por desplazamiento de hebras (SDA, por su nombre en inglés) y amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA, por su nombre en inglés).

15 Los ácidos nucleicos que tienen al menos 10 nucleótidos y muestran una complementariedad u homología de secuencia con el ARNm de interés de la presente memoria resultan útiles como sondas de hibridación o cebadores de amplificación. Se entiende que tales ácidos nucleicos no necesitan ser idénticos pero típicamente mantienen una identidad de al menos aproximadamente un 80% con la región homóloga de tamaño comparable, más preferentemente una identidad del 85% e incluso más preferentemente una identidad del 90-95%. En algunas realizaciones, será ventajoso utilizar ácidos nucleicos en combinación con los medios adecuados, tal como una etiqueta detectable, para detectar la hibridación. Se conocen en la técnica una amplia variedad de indicadores apropiados, entre ellos, ligandos fluorescentes, radioactivos, enzimáticos o de otro tipo (p. ej., avidina/biotina).

20 Las sondas típicamente comprenden ácidos nucleicos monocatenarios de entre 10 a 1000 nucleótidos de longitud, por ejemplo de entre 10 y 800, más preferentemente de entre 15 y 700, típicamente de entre 20 y 500. Los cebadores típicamente son ácidos nucleicos monocatenarios más cortos, de entre 10 a 25 nucleótidos de longitud, diseñados para hibridarse perfectamente o casi perfectamente a un ácido nucleico de interés a amplificar. Las sondas y los cebadores son «específicos» de los ácidos nucleicos a los que se hibridan, a saber, se hibridan preferentemente en condiciones de hibridación muy rigurosas (que corresponden a la temperatura de fusión,  $T_m$ , más elevada, p. ej., formamida al 50%, SCC a 5x o 6x. SCC es NaCl a 0,15 M, Na-citrato a 0,015 M).

25 Los cebadores de ácido nucleico o sondas utilizados en el método de detección y amplificación anterior se pueden agrupar como un kit. Tal kit incluye cebadores consenso y sondas moleculares. Un kit preferente también incluye los componentes necesarios para determinar si se ha producido la amplificación. El kit también puede incluir, por ejemplo, tampones y enzimas de PCR, secuencias de control positivo, cebadores de control de reacción, e instrucciones para amplificar y detectar las secuencias específicas.

30 En una realización preferente, la invención da a conocer un método *in vitro* para predecir si un paciente respondería al tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ , comprendiendo dicho método la determinación del nivel de expresión de ocho genes en una muestra biológica de dicho paciente, en donde dichos genes son EPS15, HLA-DPB1, AKAP9, RASGRP3, MTCBP-1, PTNP12, MRPL22 y RPS28, comprendiendo dicho método las etapas de proporcionar ARN totales extraídos de las CMSP obtenidas de una muestra de sangre del paciente, y someter los ARN a amplificación e hibridación con sondas específicas, más particularmente por medio de una RT-PCR cuantitativa o semicuantitativa.

35 En otra realización preferente, el nivel de expresión se determina mediante análisis con chip de ADN. Tal chip de ADN o micromatriz de ácido nucleico consiste en diferentes sondas de ácido nucleico que están unidas químicamente a un sustrato, que puede ser un microchip, un portaobjetos de vidrio o una perla del tamaño de una microesfera. Un microchip puede estar compuesto por polímeros, plásticos, resinas, polisacáridos, sílice o materiales a base de sílice, carbono, metales, vidrios inorgánicos o nitrocelulosa. Las sondas comprenden ácidos nucleicos tales como los ADNc u oligonucleótidos que pueden tener de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 pares de bases. Para determinar el nivel de expresión, una muestra de un sujeto problema, que opcionalmente se ha sometido primero a una transcripción inversa, se marca y se pone en contacto con la micromatriz en condiciones de hibridación, lo que conduce a la formación de complejos entre los ácidos nucleicos de diana que son complementarios a las secuencias de las sondas unidas a la superficie de la micromatriz. A continuación, se detectan los complejos hibridados marcados y se cuantifican o semicuantifican. La marcación se puede conseguir mediante varios métodos, p. ej., utilizando una marcación radioactiva o fluorescente. El experto en la técnica tiene a su disposición muchas variantes de la tecnología de hibridación de micromatrices (véase, p. ej., la revisión de Hoheisel et al. 2006).

55 En este contexto, la invención da a conocer además un chip de ADN que comprende un soporte sólido que lleva



ácidos nucleicos que son específicos de los genes EPS15, HLA-DPB1, AKAP9, RASGRP3, MTCBP-1, PTNP12, MRPL22 y RPS28.

Otro objeto de la invención es tal chip de ADN, que además lleva ácidos nucleicos que son específicos de uno cualquiera o de todos los genes de la tabla B.

- 5 Otros métodos para determinar el nivel de expresión de dichos genes incluyen la determinación de la cantidad de proteínas codificadas por dichos genes.

Tales métodos comprenden poner en contacto una muestra biológica con un asociado de unión capaz de interactuar selectivamente con una proteína marcadora presente en la muestra. El asociado de unión suele ser un anticuerpo, que puede ser policlonal o monoclonal, preferentemente monoclonal.

- 10 La presencia de la proteína se puede detectar mediante técnicas electroforéticas e inmunodiagnósticas estándares, que incluyen inmunoensayos tales como competición, reacción directa, o ensayos de tipo sándwich. Tales ensayos incluyen, pero sin limitarse a ellos, análisis de transferencia de tipo Western; pruebas de aglutinación; inmunoensayos mediados y marcados con enzimas, tales como ELISA; ensayos de tipo biotina/avidina; radioinmunoensayos; inmunoelectroforesis; inmunoprecipitación, etc. Las reacciones generalmente incluyen marcadores de revelado tales como marcadores fluorescentes, quimioluminiscentes, radiactivos, enzimáticos o moléculas colorantes, u otros métodos para detectar la formación de un complejo entre el antígeno y el anticuerpo o anticuerpos que reaccionan con el mismo.
- 15

- Los ensayos antes mencionados generalmente implican la retirada de la proteína de una fase líquida que no se ha unido al soporte de fase sólida al que se fijan los complejos anticuerpo-antígeno. Los soportes sólidos que se pueden utilizar en la práctica de la invención incluyen sustratos tales como nitrocelulosa (p. ej., en forma de una membrana o de pocillo de microtitulación); cloruro de polivinilo (p. ej., hojas o pocillos de microtitulación); látex de poliestireno (p. ej., perlas o placas de microtitulación); fluoruro de polivinilidino; papel diazotizado; membranas de nilón; perlas activadas, perlas que responden al magnetismo y similares.
- 20

- Más particularmente, se puede utilizar un método ELISA, en el que los pocillos de una placa de microtitulación se recubren con un anticuerpo contra la proteína a comprobar. A continuación se añade a los pocillos recubiertos una muestra biológica que contiene, o se sospecha que contiene, la proteína marcadora. Después de un periodo de incubación suficiente para permitir que se formen los complejos anticuerpo-antígeno, la(s) placa(s) se puede(n) lavar para retirar los restos sin fijar y añadir una molécula de unión secundaria marcada que se pueda detectar. La molécula de unión secundaria se deja reaccionar con cualquier proteína marcadora que se capture de la muestra, se lava la placa y se detecta la presencia de la molécula de unión secundaria mediante los métodos bien conocidos en la técnica.
- 25
- 30

#### Aplicaciones terapéuticas

Se describe un método para tratar una enfermedad relacionada con el TNF $\alpha$  cuyo método comprende

- a) una etapa preliminar de comprobación de si un paciente con AR respondería a un tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ , mediante la determinación del nivel de expresión de ocho genes en una muestra biológica de dicho paciente, en donde dichos genes son EPS15, HLA-DPB1, AKAP9, RASGRP3, MTCBP-1, PTNP12, MRPL22 y RPS28; mediante lo cual se clasificará al paciente como que responde o que no responde;
- 35

b) una etapa de administrar un agente bloqueador del TNF $\alpha$  a un paciente clasificado como paciente que responde.

- La clasificación del paciente —como paciente que responde o como paciente que no responde— se realiza de acuerdo con el nivel de expresión combinada de dichos ocho genes. Permite definir un subgrupo de pacientes que responderán a un tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ .
- 40

- Un objeto más de la invención es entonces el uso de un agente bloqueador del TNF $\alpha$ , tal como infliximab, para preparar un medicamento para tratar un paciente con artritis reumatoide, clasificándose dicho paciente como que responde al tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ , mediante la determinación del nivel de expresión de dichos ocho genes en una muestra biológica de dicho paciente.
- 45

El ejemplo ilustra la invención sin limitar su alcance.

**Ejemplo: El perfil génico de los leucocitos predice la capacidad de respuesta del infliximab en la artritis reumatoide.**

- Como los indicadores de la capacidad de respuesta al agente bloqueador del TNF $\alpha$  están ausentes en la artritis reumatoide, los inventores han utilizado el perfil génico en las células mononucleares de la sangre periférica para
- 50

predecir una buena respuesta frente a una mala respuesta al infliximab. A 33 pacientes con una enfermedad activa (índice 28 de la actividad de la enfermedad  $> 5,1$ ) que eran resistentes al tratamiento semanal con metotrexato se les administró adicionalmente infliximab en la situación de referencia, las semanas 2 y 6, y cada 8 semanas. Se clasificó a los pacientes entre los que responden siempre y cuando se obtuviera a los 3 meses un cambio del índice 28 de la actividad de la enfermedad  $\geq 1,2$ . Se recogieron los ARN de células mononucleares en la situación de referencia y a los 3 meses de pacientes que responden y de pacientes que no responden. Los ARN de la situación de referencia se hibridaron en una micromatriz con unos 10 000 ADNc humanos no redundantes. En 6 pacientes que responden y 7 pacientes que no responden, se identificaron 41 ARNm mediante una micromatriz porque se expresaban en función de la respuesta al tratamiento, y un agrupamiento jerárquico no supervisado separó perfectamente estos pacientes que responden de los que no responden. La información de 20 de estos 41 transcritos, tal como se midió mediante qRT-PCR, se volvió a valorar en 20 pacientes más. Los niveles combinados de estos 20 transcritos clasificaron bien a 16 de los 20 pacientes en un procedimiento de monoexclusión, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 70%, mientras que un conjunto de sólo 8 transcritos clasificó adecuadamente a 18 de los 20 pacientes. Las tendencias de los cambios en distintos niveles de transcritos a los 3 meses se correlacionaron fuertemente con la capacidad de respuesta al tratamiento, y la disminución del nivel de determinados transcritos se observó solo en los pacientes que no responden. El perfil génico presente que se obtuvo mediante el procedimiento no invasivo se utilizará para predecir los pacientes que probablemente respondan a una politerapia de infliximab/metotrexato.

Este estudio se describe con gran detalle a continuación.

## 20 PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se incluyeron en este estudio 33 pacientes que satisficieron los criterios del American College of Rheumatology (ACR) para la AR (Arnet FC et al. 1987) y que se sometieron a seguimiento en el Hospital Universitario de Rouen. Los criterios para poder elegir a los pacientes eran: tratamiento con metotrexato; índice 28 de la actividad de la enfermedad (DAS28)  $\geq 5,1$ ; resistencia a al menos un FARME (incluido el metotrexato). Los criterios de exclusión eran: enfermedad infecciosa en curso; menor de 18 años de edad; sin anticonceptivos; embarazo; cáncer de menos de 5 años; insuficiencia cardíaca (etapa III-IV de la New York Heart Association); alergia al infliximab. Este protocolo (numerado 2003/007) fue autorizado por el comité de ética de la Alta Normandía (Francia) y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado en el momento de la inclusión. Durante un mes o más antes del comienzo de este estudio, a cada paciente se le dio una cantidad fija de FARME y de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y no recibió ninguna inyección intraarticular de esteroides. Durante este estudio, a cada paciente se le dio la misma dosis de metotrexato y prednisona que se utilizaron antes, y se le trató con infliximab (Remicade®, de Schering-Plough, Francia) como recomendaba el fabricante y la Agencia Francesa del Medicamento AFSSAPS (infliximab a 3 mg/kg por vía i.v. en las semanas 0, 2, 6 y cada 8 semanas). Antes de cada venoclisis con infliximab, se utilizó la versión francesa del Cuestionario de Evaluación de la Salud (CES) para la AR (Guillemin F et al. 1991) para puntuar el DAS28, el nivel de la proteína C reactiva en el plasma, la valoración del dolor del paciente (escala visual analógica, EVA, de 0-100 mm), duración de la rigidez matinal, y función física. Justo antes de la cuarta venoclisis (a saber, a los 3 meses), se clasificaron los pacientes como pacientes que responden siempre que se obtuviese un cambio del DAS28  $\geq 1,2$ . Todos los demás se clasificaron como pacientes que no responden.

### 40 Aislamiento de CMSP, y extracción y marcación del ARNm

Se aislaron CMSP de sangre venosa mediante centrifugación en Ficoll-Hypaque y se extrajeron los ARN totales mediante un procedimiento estándar con fenol/cloroformo, la calidad se controló en un bioanalizador Agilent 2100 (Agilent Technologies, Palo Alto, EE.UU.) y se congelaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta que se utilizaran posteriormente. Se realizó un estándar arbitrario interno de una mezcla de los ARN totales de las CMSP tomadas de 3 donantes sanos. Los ARNm poli(A) cebados con oligo-dT se marcaron con  $[\alpha^{33}\text{P}]\text{dCTP}$  como se ha descrito previamente (Coulouarn et al. 2004) y los ADNc marcados resultantes se utilizaron inmediatamente para la hibridación.

### Análisis del transcriptoma y q-RT-PCR

La matriz que se utilizó, que cubre 12 000 sondas de ADNc para 10 000 genes no redundantes y varios controles negativos, así como la disposición ordenada sobre nailon de las sondas amplificadas por PCR y la hibridación de los ARNm marcados con  $[\alpha^{33}\text{P}]\text{dCTP}$  se han descrito con profusión y validado en un artículo anterior (Coulouarn et al. 2004). Brevemente, las sondas del ADNc seleccionadas basándose en una expresión preferente de tejido en el hígado correspondían a genes con una expresión restringida al hígado (10% de las sondas) así como a genes que se expresan en el hígado y que además se expresan en algunos (50%) o en muchos (40%) tejidos no hepáticos (Coulouarn et al. 2004). Todas las matrices se realizaron de un solo lote de sondas de ADNc. Cada muestra de ARN se hibridó al menos dos veces en matrices diferentes. Siempre que fuera necesario, se controló la secuencia de las sondas de ADNc con un secuenciador capilar ABI3100 (Applied Biosystems). La PCR cuantitativa en tiempo real con

transcripción inversa (q-RT-PCR) de los ARNm y la normalización con la cantidad de ARN 18S se hicieron por duplicado como está descrito (Coulouarn et al. , 2004) y los cebadores diseñados con el programa informático Primer3 (Primer 3: <http://frodo.wi.mit.edu>) se recogen en la tabla 1.

**Tabla 1: Cebadores utilizados para la qRT-PCR**

Transcrito	Directo	SEQ ID n.º	Inverso	SEQ ID n.º
AKAP9	5'-TGTTACTGGGTGGGTTCCAG-3'	66	5'-CAGAACCTGTGACTCGATGC-3'	67
COX7AL2	5'-TGATTTCCCTGGAGGTTCTG-3'	68	5'-CCCCGAGGTGACTAACTCAA-3	69
ELMOD2	5'-AGCTCCTGCTCCCCCTAGTT-3'	70	5'-TCGCTGCAATTCACACTTCC-3'	71
EPS15	5'-GTCTTCCTTCCCCTCCCTTG-3'	72	5'-GCAGCATCAGAAGCCAACAC-3'	73
FBOX5	5'-CGCTGTAATTCACCTGCAA-3'	74	5'-GTACCAGGCAGGGGACCTAT-3'	75
HLA-DPB1	5'-GACCTTCCAGATCCTGGTGA-3'	76	5'-CTTTCTTGCTCCTCCTGTGC-3'	77
LAMR1	5'-GCAGCAGGAACCCACTTAGG-3'	78	5'-AATGGCAACAATTGCACGAG-3'	79
MCP	5'-AGCAATTTGGAGCGGT-AGC-3'	80	5'-GTCCAGGTGCAGGATCACAA-3'	81
MRLP22	5'-CTCCACAACCTGCCTGGAGAA-3'	82	5'-AACTGAGCCAAAGCCTGGTC-3'	83
MTCBP1	5'-GGAGAAGGGAGACATGGTGA-3'	84	5'-ACGAGGCACGTGTTAGTTCC-3'	85
PFKFB4	5'-TGGATCCCAAGTCCTTTGTG-3'	86	5'-CGCCTTGGACATCTCTTAGC-3'	87
PSMB9	5'-GGTCTTGATTCCCGAGTGTC-3'	88	5'-CAGCCAAAACAAGTGGAGGT-3'	89
PTPN12	5'-TCCAGCGGGAGGTATTCAC-3'	90	5'-TGGTCCTTTGGGTTTTCCAC-3'	91
QIL1	5'-CCTCATCAAGGGAAGTGTGG-3'	92	5'-GGAGTCACGGATGGGAAAGT-3'	93
RASGRP3	5'-CAGCAAAGGGCAGAAGTCAT-3'	94	5'-TAATTGCCGTTGGAGGAGAC-3'	95
RPL35	5'-ACCTGAAGGTGGAGCTGTCC-3'	96	5'-AGAACACGGGCAATGGATTT-3'	97
RPS16	5'-AGTTCTGCTTCTCGGCAGG-3'	98	5'-TCTTGAAGCCTCATCCACA-3'	99
RPS28	5'-GACCGGTTCTCAGGGACAGT-3'	100	5'-TGA CTCCAAAAGGGTGAGCA-3'	101
SCAM1	5'-TGTGGCCCAGTACACCTTCA-3'	102	5'-CACGTAGCTGGCAGGGAATA-3'	103
TBL2	5'-GATGGGGGCTACACCTTCA-3'	104	5'-TGACCCTTCAGGCTCCAGAT-3'	105
18S	5'-GTGGAGCGATTTGTCTGGTT-3'	106	5'-CGCTGAGCCAGTCAGTGTAG-3'	107

5

**Análisis de la imagen y minería de datos**

El análisis de la imagen con el programa informático XDotReader, versión 1.8 (COSE, Le Bourget, Francia), las sustracciones del ruido y el fondo de las manchas, y la normalización de la imagen con el valor de la mediana de todas las señales por imagen se realizaron exactamente como se detalló con anterioridad (Coulouarn et al. 2004). Se consideraba que un transcrito estaba expresado si al menos dos hibridaciones proporcionaban una señal positiva. Los valores normalizados resultantes se utilizaron para una selección de ARNm regulados significativamente, a saber, aquéllos con una abundancia que difería en dos o más comparaciones entre dos

10

muestras, utilizando un intervalo de confianza con forma de embudo ( $p < 0,05$ ) calculado para cada ARNm detectado mediante la hibridación (Coulouarn et al. 2004). Esto da lugar a una tasa de falsos negativos (FDR, por su nombre en inglés) que está por debajo del 10% del número total de los ARNm regulados. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático R. El TIGR Multiexperiment viewer (Tmev versión 2.2) (TM4, suite informática para micromatrices, <http://www.tm4.org>) se utilizó para i) el agrupamiento jerárquico (AJ) sin supervisar utilizando el la media del producto de puntos y las opciones de ligamiento completo, ii) validación cruzada con monoexclusión usando la herramienta de clasificación por aprendizaje supervisado de máquinas de soporte vectorial (SVM, por su nombre en inglés) y iii) la herramienta estadística supervisada análisis de significancia de micromatrices (SAM, por su nombre en inglés) para la identificación de transcritos discriminantes (Tusher VG et al. 2001) con una FDR establecida en  $< 1\%$ . La información sobre los datos clínicos y experimentales se ajusta a las recomendaciones para una información mínima sobre los experimentos de micromatrices (MIAME, por su nombre en inglés) y los datos brutos se han depositado (número de acceso GSE3592) en el repositorio GEO (Gene Expression Omnibus: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/geo>).

## RESULTADOS

### 15 Pacientes con AR y respuesta al tratamiento

Dos conjuntos de pacientes que responden (R1 a 16) o de pacientes que no responden (NR1 a 17) a una politerapia de infliximab/metotrexato se clasificaron así a los 3 meses con los criterios EULAR, tal y como se recomienda (Arnet FC et al. 1988). Las tablas 2 y 3 proporcionan información personal y clínica de estos 33 pacientes, al comienzo y a los 3 meses. La duración media de la enfermedad fue de 11-12 años, y la puntuación DAS28 indicó que todos estos pacientes tenían un nivel elevado de actividad de la AR, lo que encaja con su resistencia a uno o más FARME. Antes del tratamiento, todas las variables (excepto la rigidez matinal), entre ellas DAS28, eran similares en los pacientes que responden y en los pacientes que no responden, y en un subgrupo 1 frente a 2.

Después del tratamiento, la puntuación de DAS28 mejoró significativamente a los 3 meses en los pacientes que responden (disminución media: 2,3), mientras que permaneció elevado en los pacientes que no responden (disminución media: 0,4). Dentro de cada conjunto de pacientes que responden o que no responden, se separó al azar a los pacientes entre un subconjunto de entrenamiento (subconjunto 1) para el análisis del transcriptoma y un subconjunto de validación (subconjunto 2) para la qRT-PCR. En esta etapa, los inventores tuvieron el cuidado de conservar una cantidad relativamente grande de pacientes en el subconjunto 2. Como se observa en las tablas 2 y 3, la mayoría de las características no difirieron significativamente entre las parejas de los subconjuntos 1 y 2.

### 30 Tabla 2. Datos personales y clínicos de los pacientes con AR al comienzo del estudio.

Parámetro	Pacientes que responden <sup>a</sup>		Pacientes que no responden	
	Subconjunto 1 <sup>b</sup> (n = 6)	Subconjunto 2 (n = 10)	Subconjunto 1 (n = 7)	Subconjunto 2 (n = 10)
Edad (años)	54,1 ± 13,8 <sup>c</sup>	55,2 ± 9,2	56,1 ± 11,7	58,9 ± 11,6
Sexo (hombres/mujeres)	1/5	2/8	1/6	4/6
Duración de la AR (años)	11,7 ± 8	11,1 ± 7,3	12 ± 10,2	10,5 ± 5,3
Metotrexato (mg/semana) <sup>d</sup>	12,5 ± 5,5	13 ± 2,8	15,4 ± 2,7 <sup>e</sup>	11,5 ± 3,2
Prednisona (mg/día)	12,1 ± 5,6	8,5 ± 4,2	10,3 ± 8,7	8,2 ± 5,4
Pacientes con AINE <sup>f</sup>	3	6	5	4
Pacientes con factor reumatoide	4	8	5	6
Pacientes con Ac anti-CCP <sup>g</sup>	3	8	5	8

<sup>a</sup> Clasificado como se indica en Pacientes y métodos. <sup>b</sup> Los niveles de los transcritos se midieron mediante micromatrices en los subconjuntos 1 o mediante qRT-PCR en los subconjuntos 2. <sup>c</sup> Media ± DE. <sup>d</sup> Dosis máxima tolerada en un paciente dado. <sup>e</sup> Diferencia significativa entre los subconjuntos 1 y 2 dentro de los pacientes que no responden ( $p < 0,05$ , prueba no paramétrica de Mann y Whitney). <sup>f</sup> Fármacos antiinflamatorios no esteroideos. <sup>g</sup> Anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos.

35

Tabla 3. Datos clínicos en la situación de referencia y a los 3 meses.

	Pacientes que responden				Pacientes que no responden			
	Subconjunto 1		Subconjunto 2		Subconjunto 1		Subconjunto 2	
	Referencia	3 meses <sup>a</sup>	Referencia	3 meses	Referencia	3 meses	Referencia	3 meses
<b>Rigidez matutina (min)</b>	245 ± 126,4 <sup>b</sup>	35 ± 24,5*	210 ± 81,2	58 ± 70,2*	179 ± 159,4	66,4 ± 86*	133,5 ± 84,4**	62 ± 67,6*
<b>DAS28<sup>c</sup></b>	6,4 ± 1	4,2 ± 0,9*	6,2 ± 0,7	3,8 ± 0,6*	5,7 ± 0,8	5,3 ± 1	5,5 ± 1	4,9 ± 1*
<b>Dolor (EVA de 0-100 mm)<sup>d</sup></b>	59,3 ± 20,3	29,3 ± 9,3*	62,5 ± 15,5	31,3 ± 14,5*	69,3 ± 13,1	54,1 ± 22,1	60,9 ± 11,4	40,6 ± 18,4*
<b>VSG (mm/hora)<sup>e</sup></b>	44 ± 26,2	27 ± 20,3*	27,2 ± 15,7	11,3 ± 5,2*	35,7 ± 25,7	28,3 ± 15,3	24,1 ± 11,5	27,8 ± 19,2
<b>PCR (mg/l)</b>	42 ± 29,8	20 ± 15,7*	28,6 ± 19,7	6,2 ± 6,1*	18,5 ± 12,7	13 ± 8,2	15,8 ± 15,6	11 ± 7,3
<b>Índice CES (escala 0-3)</b>	1,6 ± 0,4	0,9 ± 0,5*	1,8 ± 0,7	1,2 ± 0,7*	1,6 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,4

<sup>a</sup> Esto es, se evalúa la respuesta justo antes de la cuarta venoclisis de infliximab/metotrexato. <sup>b</sup> Media ± DE. Las diferencias significativas entre los grupos se marcan como sigue: \* diferencia de la situación de referencia frente a 3 meses en este subconjunto ( $p < 0,05$ , prueba pareada de Wilcoxon); \*\* diferencia entre pacientes que responden frente a pacientes que no responden en la situación de referencia ( $p < 0,05$ , prueba de Mann y Whitney). Las demás comparaciones no fueron significativas. <sup>c</sup> Índice de actividad de la enfermedad. <sup>d</sup> Evaluación del dolor del paciente. <sup>e</sup> VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva. CES: cuestionario de evaluación de salud.

**El perfil génico en las CMSP antes del tratamiento se correlaciona con la capacidad de respuesta del tratamiento.**

Se estudió el perfil génico en las CMSP en dos subconjuntos 1 de entrenamiento de los pacientes que responden y que no responden (total, 13 pacientes). De media, se detectaron  $5282 \pm 1253$  transcritos en las CMSP, con un solapamiento del 86% entre la identidad de los transcritos de los pacientes que responden y de los que no responden (no se detalla). Para identificar con precisión los transcritos que estaban regulados de modo diferente en los pacientes que responden frente a los que no responden, los inventores primero seleccionaron los transcritos cuyo nivel en al menos un paciente que responde (que no responde) era significativamente diferente del valor medio de los pacientes que no responden (que responden). Esto se evaluó con un intervalo de confianza con forma de embudo (véase Métodos;  $p < 0,05$ ) y dio lugar a 2239 transcritos con un nivel anormal en al menos 1 de estos 13 pacientes. De estos 2239 transcritos, los inventores seleccionaron a continuación el transcrito cuya variación entre los pacientes que responden y los que no responden era estadísticamente significativa mediante la prueba  $t$  (25 transcritos) y/o SAM (37 transcritos). Estos transcritos se detallan en la tabla 4 (total, 41 transcritos; solapamiento entre la prueba  $t$  y las selecciones de SAM, 21 transcritos). La identidad de las correspondientes sondas de ADNc de micromatrices se comprobó por secuenciación. Finalmente, los inventores realizaron un agrupamiento jerárquico no supervisado de los 13 pacientes anteriores (subconjuntos 1). Esto se basó en los niveles de los 25 o 37 transcritos indicados más arriba, lo que en ambos casos dio lugar a una separación perfecta de los pacientes que responden y los que no responden en dos agrupamientos principales.

**Tabla 4: Transcritos como predictores de la capacidad de respuesta al infliximab**

Clon IMAGE <sup>a</sup>	Proteína codificada	Símbolo <sup>b</sup>	Localización del gen	SAM <sup>c</sup>	Prueba $t^d$
295669	Clon 10PTELO13	-	-	-3,77	0,001
77684	Citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 4	CYP3A4	7q21.1	-2,90	$<10^{-4}$
417137	Proteína 9 (yotiao) de anclaje de la cinasa A (PRKA)	<b>AKAP97</b>	q21-q22	-2,83	0,002
415079	Proteína hipotética DKFZp566M1046	-	-	-2,78	0,001
1848509	RP1 que contiene parte de la proteína 3 asociada al receptor de la hormona tiroidea	THRAP3	1p34.3	-2,56	ns
234261	RP11-750K11	-	-	-2,53	ns
198699	Ligando 5 de la quimiocina (motivo C-X-C) (ENA78)	CXCL5	4q12-q13	-2,50	ns
730048	Proteína ribosómica SA (37LRP)	<b>LAMR1</b>	3p21.3	-2,43	0,007
56923	Proteína 5 con caja F	<b>FBXO5</b>	6q25-q26	-2,42	0,006
1524020	Proteína 3 de liberación de guanilo de RAS (regulada por DAG y calcio)	<b>RASGRP3</b>	2p25.1-p24.1	-2,41	0,004
756784	Dominio 39 de repetición de WD	WDR39	2q11.2	-2,40	ns
244313	Clon de BAC RP11-576F1	-	-	-2,39	0,002
124452	6-fosfofructo-2-cinasa/fructosa-2,6-bifosfatasa 4	<b>PFKFB4</b>	3p22-p21	-2,33	0,003
724887	Complejo mayor de histocompatibilidad, clase II, DP $\beta$ 1	<b>HLA-DPB1</b>	6p21.3	-2,32	$<10^{-4}$
416493	Proteína ribosómica L35	<b>RPL35</b>	9q34.1	-2,25	ns

Clon IMAGE <sup>a</sup>	Proteína codificada	Símbolo <sup>b</sup>	Localización del gen	SAM <sup>c</sup>	Prueba t <sup>d</sup>
191599	Proteína hipotética FLJ13614	–	–	–2,23	0,006
726045	Proteína ribosómica S16	<b>RPS16</b>	19q13.1	–2,24	ns
772993	Similar a la proteína ribosómica S28 de la subunidad 40S	<b>RPS28</b>	19p13.2	–2,23	ns
110169	Subunidad 9 del proteasoma, tipo β, (LMP2)	<b>PSMB9</b>	6p21.3	–2,17	0,006
346678	Proteína 1 nuclear embrionaria musculoesquelética	MUSTN1	3p21.1	–2,16	ns
741027	Vinexina β (molécula 1 adaptadora que contiene SH3)	<b>SCAM-1</b>	8p21.3	–2,15	ns
428222	Sustrato 15 de la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico	<b>EPS15</b>	1p32	–2,12	0,003
740374	Transducina 2 de tipo β	<b>TBL2</b>	7q11.23	–2,12	ns
774502	Proteína tirosina fosfatasa, no receptora de tipo 12	<b>PTPN12</b>	7q11.23	–2,09	ns
320298	Proteína 1 de unión a la cola citoplasmática de la metaloproteasa de la matriz de tipo 1 unida a la membrana	<b>MTCBP-1</b>	2p25.2	–2,04	0,005
148134	RP1-29K1 que contiene el gen de KiAA0426	–	–	ns	0,002
127203	Citocromo P450, familia 4, subfamilia F, polipéptido 12	CYP4F12	19p13.1	ns	0,005
428560	Proteína QIL1	<b>QIL1</b>	19p13.3	ns	0,009
810626	Polipéptido de tipo 2 de la subunidad VIIa de la citocromo c oxidasa	<b>COX7A2L</b>	2p21	ns	0,007
123983	Clon PR13	–	–	+1,80	ns
486624	que contiene 2 dominios ELMO	<b>ELMOD2</b>	4q31.21	+1,85	ns
114519	FLJ14775	–	–	+1,90	0,007
357960	Proteína L22 ribosómica mitocondrial	<b>MRPL22</b>	5q33.1-q33.3	+1,99	0,009
82303	Proteína hipotética BC009264	–	–	+2,12	ns
247517	De tipo caderina y mucina	MUCDHL	11p15.5	+2,40	ns
194455	Proteína del cofactor de la membrana (CD46)	<b>MCP</b>	1q32	+2,30	0,005
247176	RP116103J18	–	–	+2,41	<10 <sup>-4</sup>
195723	Kininógeno 1	KNG1	3q27	+2,46	0,009
239932	Homólogo 2 de ELAC	–	–	+2,46	ns

<b>Clon IMAGE<sup>a</sup></b>	<b>Proteína codificada</b>	<b>Símbolo<sup>b</sup></b>	<b>Localización del gen</b>	<b>SAM<sup>c</sup></b>	<b>Prueba <i>t</i><sup>d</sup></b>
244896	Aminoadipato aminotransferasa	AADAT	4q33	+2,52	0,002
193472	RP11-722P15	–	–	+2,68	0,002

<sup>a</sup> Número del clon IMAGE a modo de identificador único. <sup>b</sup> Los caracteres en negrita indican un transcrito que se comprobó adicionalmente mediante qRT-PCR. <sup>c</sup> Valor de SAM a modo de indicador de la variación significativa de los transcritos en los pacientes que responden frente a los que no responden (ns: no significativo). Un valor positivo o negativo indica una sobreexpresión o subexpresión en la situación de referencia en los pacientes que responden frente a los pacientes que no responden, respectivamente. <sup>d</sup> Valor de *p* de una prueba *t* a modo de indicador de lo significativo de la variación de los transcritos en los pacientes que responden frente a los que no responden (ns, no significativo).

Con las CMSP de otros pacientes, los inventores deseaban confirmar que se podría utilizar una combinación de los niveles de transcritos anteriores como predictor de la capacidad de respuesta. Con este propósito, perseguían medir los niveles de los 41 transcritos anteriores mediante qRT-PCR y compararlos entre los dos subconjuntos 2 de validación (pacientes que responden o pacientes que no responden, 20 pacientes en total). Sin embargo, entre estos 41 transcritos, se identificaron simplemente 12 posibles transcritos mediante un clon de IMAGE sin conocimiento de la estructura intrón/exón y, por consiguiente, no se retuvieron para este método. Además, entre los 29 transcritos restantes, 9 de ellos se no consiguió que proporcionaran datos fiables mediante qRT-PCR, a pesar de los intentos repetidos con distintos cebadores. Finalmente, se pudieron identificar con fiabilidad 24 de los 41 transcritos mediante qRT-PCR: Estos 20 transcritos son los que están en negrita en la tabla 4.

Un agrupamiento jerárquico no supervisado de los 20 pacientes en los subconjuntos 2, que se basó en el nivel de estos 20 transcritos, dio lugar a dos agrupamientos principales de pacientes que responden frente a pacientes que no responden, con 5 (24%) pacientes mal clasificados (NR8, NR12, NR17, R13, R16). A pesar de ser informativo, tal agrupamiento jerárquico carece de poder estadístico y, por lo tanto, la eficacia del conjunto anterior de 20 transcritos para la clasificación de pacientes se evaluó además mediante la validación cruzada con monoexclusión (TM4, suite del programas informáticos para micromatrices: <http://www.tm4.org>). Este procedimiento identificó 4 pacientes clasificados de forma incorrecta e indicó que este conjunto de transcritos proporciona una sensibilidad del 90% y una especificidad del 70% para la identificación de pacientes que responden y de pacientes que no responden (tabla 5).

**Tabla 5: Capacidad diagnóstica del número de transcritos seleccionados para la predicción de la capacidad de respuesta**

<b>Número de transcritos seleccionados<sup>a</sup></b>	<b>20 transcritos</b>	<b>8 transcritos</b>
Número de pacientes NR clasificados como NR <sup>b</sup>	7	10
Número de pacientes NR clasificados como R <sup>b</sup>	3	0
Número de pacientes R clasificados como R <sup>b</sup>	9	8
Número de pacientes R clasificados como NR <sup>b</sup>	1	2
Prueba exacta de Fisher	<i>p</i> < 0,02	<i>p</i> < 0,0007
Sensibilidad	90%	80%
Especificidad	70%	100%
Valor predictivo positivo	75%	100%
Valor predictivo negativo	87,5%	83%

<sup>a</sup> Letras en negrita en la tabla 4. <sup>b</sup> Mediante validación con monoexclusión en 20 pacientes que incluyen 10 pacientes que no responden (NR) y 10 pacientes que responden (R) (denominados subconjuntos 2 de validación).

Para determinar el número mínimo de transcritos que se deben medir para una predicción aceptable de la capacidad de respuesta, los inventores ensayaron en los 20 pacientes de los subconjuntos 2 anteriores una serie de combinaciones de transcritos y variaron el número y la identidad de los transcritos utilizados actualmente (no se detalla). Con un conjunto dado de tan sólo 8 transcritos, 16 de los 20 pacientes se pudieron clasificar correctamente



como pacientes que responden o que no responden mediante el agrupamiento jerárquico. Finalmente, la validación cruzada con monoexclusión (tabla 5) identificó que sólo se habían clasificado de forma incorrecta 2 pacientes e indicó que un conjunto dado de 8 transcritos era al menos tan preciso para la predicción de la capacidad de respuesta como el conjunto de los 20 transcritos anteriores.

## 5 Los niveles de los transcritos después del tratamiento se correlacionan con la capacidad de respuesta al tratamiento.

Los inventores investigaron si las diferencias de los niveles de los transcritos que se observaron en los pacientes que responden frente a los que no responden en la situación de referencia también se conservaban al cabo de los 3 meses. Los datos obtenidos en las CMSP mediante qRT-PCR se presentan en la figura 1. En los pacientes que responden, 18 de los 20 transcritos (90%) mostraron una tendencia a incrementarse a los 3 meses, aunque las diferencias con respecto a los niveles de referencia no eran significativas. Sorprendentemente, en los pacientes que no responden, 19 de los 20 transcritos (95%) mostraron una tendencia opuesta, a saber, una disminución del nivel a los 3 meses, y esta diferencia era estadísticamente significativa para cada uno de 8 transcritos (figura 1). En total, las diferencias en el número de transcritos inducidos frente a reprimidos en los pacientes que responden frente a los que no responden eran muy significativas, tanto considerando sólo el número de transcritos con una diferencia significativa en el nivel basal frente a los 3 meses ( $n = 8$ ,  $p = 3 \times 10^{-3}$ , prueba exacta de Fisher), como considerando el conjunto completo de transcritos y las tendencias asociadas ( $n = 20$ ;  $p < 10^{-4}$  mediante la prueba exacta de Fisher, o  $p = 0,007$  mediante análisis de varianza). Con esto se propone una regulación de los correspondientes genes mediante una (o más) vía(s) dependiente(s) del TNF $\alpha$ .

## 20 DISCUSIÓN

El pequeño conjunto de marcadores biológicos normalmente utilizados para el diagnóstico o pronóstico de la AR es incapaz de predecir la capacidad de respuesta individual a los ABT (Lequerré et al. 2005). Por consiguiente, en atención a tal predicción, recientemente se han considerado las estrategias globales basadas en la proteómica o en la transcriptómica (Dryna S et al. 2004; Jarvis JN. 2005). Sin embargo, en el contexto de la AR, el análisis proteómico todavía está en desarrollo (Dryna S et al. 2004). Además, se han identificado muy pocos transcritos informativos mediante el perfil génico (Kekow J et al. 2004) y los pocos estudios que utilizaban esta estrategia se han basado en las diferencias de los niveles de transcritos medidos en la situación de referencia frente a 2-3 días después del comienzo del tratamiento (Meisel C et al. 2004). Esto requirió la exposición de cada paciente al tratamiento. Además, el estrecho marco de tiempo de este procedimiento puede enturbiar algunas variaciones significativas, pero tardías, con respecto a la situación de referencia, que finalmente limita la capacidad informativa del transcrito. En cambio, ahora los inventores han medido los niveles de los transcritos en la situación de referencia como el único predictor de la capacidad de respuesta. En la práctica clínica, la predicción se puede realizar sin ninguna exposición al tratamiento, lo que permite limitarse a los pacientes que responden.

Como punto final de este estudio se eligieron tres meses de tratamiento, como recientemente recomendaron los expertos internacionales (Allison DB, 2006), porque el objetivo de un tratamiento eficaz para la AR es una respuesta rápida. Si esta evaluación temprana a los 3 meses descubre una respuesta tanto moderada como ausente, este procedimiento permite utilizar otro tratamiento lo antes posible. De igual forma, utilizar la evolución del DAS28 a los tres meses para clasificar a los 33 pacientes como pacientes que responden o que no responden resultó ser realmente fiable a largo plazo. De hecho, 22 de los 33 pacientes se pudieron seguir durante tres años más y su capacidad de respuesta al infliximab, o la ausencia de la misma, no varió durante este tiempo, incluso cuando se incrementó la cantidad y frecuencia del infliximab en los pacientes que no responden (no se detalla).

Los inventores querían identificar una lista de transcritos cuya expresión en conjunto pudiera relacionarse con la capacidad de respuesta al infliximab/metotrexato. La mezcla de un inhibidor de citocinas (infliximab) y un inhibidor de la proliferación celular (metotrexato) probablemente regule o incluso corregule un conjunto complejo de genes y, por lo tanto, esto es una limitación si se desea conocer algunos acontecimientos subyacentes en la AR. Se midió la expresión génica en las CMSP, porque es un procedimiento no invasivo reconocido para el diagnóstico o pronóstico de las enfermedades autoinmunitarias (Olsen NJ, 2004). Específicamente, en un contexto de AR, las CMSP como sustitutas de un tejido son ventajosas porque permiten la detección en cualquier sujeto, mientras que el sinovio se presta al análisis en unos pocos pacientes. Sin embargo, un inconveniente de tal análisis de las CMSP es la ausencia de una relación sin ambigüedades entre las CMSP y el sinovio afectado, lo que impide que los datos resultantes permitan comprender los acontecimientos asociados a la AR de las articulaciones. También, han analizado el transcriptoma de las CMSP al recoger de forma arbitraria unas 10 000 sondas de ADNc (Coulouarn C et al. 2004). Dado que este procedimiento restrictivo no puede medir cada transcrito expresado en las CMSP, no pretende proporcionar una visión genómica de las desregulaciones génicas asociadas a la AR en este tejido. Aún así, esta estrategia es realmente aceptable cuando la principal tarea es inferir el pronóstico a partir del perfil génico. En conjunto, el estudio presente no estaba diseñado en su inicio para incrementar nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de la AR, sino que estaba más enfocado a un uso predictivo de algunos niveles combinados de

transcritos. Finalmente, los datos presentes ilustran que un análisis no invasivo del transcriptoma a través de las CMSP con una matriz de sondas desprovista de una selección específica hacia la enfermedad en estudio permite una predicción eficaz de la capacidad de respuesta al tratamiento.

5 Mediante la prueba *t* y/o SAM, los inventores han identificado una lista corta de 25-37 transcritos cuyo nivel de expresión conjunta en las CMSP constituye un discriminador eficaz de los pacientes que responden frente a los que no responden al infliximab/metotrexato. Muchos de los 25 transcritos identificados mediante la prueba *t* dejaban de ser significativos al utilizar la corrección de Bonferroni para ajustar la estadística en función de los numerosos transcritos analizados, pero la corrección de Bonferroni ha sido reconocida como una corrección drástica cuando se utiliza en este contexto, lo que contrasta con la FDR asociada a SAM (Allison DB et al. 2006). Además, la prueba *t* y SAM validaron de forma cruzada entre sí la mayoría de los 20 transcritos seleccionados finalmente para la qRT-PCR, ya que 13/20 (65%) de tales transcritos eran significativos con ambas pruebas (tabla 4). La medición de los niveles de estos 20 transcritos mediante qRT-PCR indicó que su capacidad diagnóstica como predictores de la capacidad de respuesta era igual que la obtenida con los 37 transcritos. En última instancia, una combinación dada de 8 transcritos seleccionados (75% de ellos con significación con la prueba *t* y SAM) como predictores de la capacidad de respuesta fue tan poderosa como cualquier número mayor de transcritos. Esta observación de que una combinación determinada de muy pocos transcritos puede igualar o incluso superar la potencia predictiva de un número más elevado de transcritos también se ha descrito en otro contexto, a saber, la respuesta al tratamiento de la hepatitis C (Chen L et al. 2005). Este pequeño tamaño para un conjunto de genes informativos es de lo más alentador cuando se necesita desarrollar un ensayo fiable, rápido y barato para las mediciones de los niveles de los transcritos informativos en un contexto clínico.

Abreviaturas: ACR, American College of Rheumatology; PCR: proteína C reactiva; DAS: índice de la actividad de la enfermedad; FARME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; EULAR: European League Against Rheumatism; VSG: velocidad de sedimentación globular; FDR: tasa de falsos negativos; CES: cuestionario de evaluación de salud; MIAME: información mínima sobre experimentos de micromatrices; NR: paciente que no responde; CMSP: células mononucleares de la sangre periférica; q-RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa que es cuantitativa en tiempo real; R: paciente que responde; AR: artritis reumatoide; SAM: análisis de significación de las micromatrices; SVM: máquinas de soporte vectorial; ABT: agente bloqueador del TNF $\alpha$ ; TNF $\alpha$ : factor  $\alpha$  de la necrosis tumoral; EVA: escala visual analógica.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 30 Allison DB, Cui X, Page GP, Sabripnur M: Microarray data analysis: from disarray to consolidation and consensus. *Nat Rev Genet* 2006, 7:55-65.
- Amett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988, 31:315-324.
- 35 Bridges SL Jr: Genetic markers of treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004, 50:1019-1022.
- Chen L, Borozan I, Feld J, Sun J, Tannis LL, Coltescu C, Heathcote J, Edwards AM, McGilvray ID: Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 2005, 128:1437-1444.
- 40 Chun YJ, Lee S, Yang SA, Park S, Kim MY: Modulation of CYPBA4 expression by ceramide in human colon carcinoma HT-29 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 298:687-692.
- Clausse N, van den Brule F, Delvenne P, Jacobs N, Franzen-Detrooz E, Jackers P, Castronovo V: TNF-alpha and IFN-gamma down-regulate the expression of the metastasis-associated bi-functional 37LRP/p40 gene and protein in transformed keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998, 251:564-569.
- 45 Coulouam C, Lefebvre G, Derambure C, Lequerré T, Scotte M, Francois A, Cellier D, Daveau M, Salier JP: Altered gene expression in acute systemic inflammation detected by complete coverage of the human liver transcriptome. *Hepatology* 2004, 39:353-364.
- Cuchacovich M, Ferreira L, Aliste M, Soto L, Cuenca J, Cruzat A, Gatica H, Schiattino I, Perez C, Aguirre A, Salazar-Onfray F, Aguillon JC: Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) levels and influence of -308 TNF-alpha promoter polymorphism on the responsiveness to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004, 33:228-232.
- 50 Drynda S, Ringel B, Kekow M, Kuhne C, Drynda A, Glocker MO, Thiesen HJ, Kekow J: Proteome analysis reveals disease-associated marker proteins to differentiate RA patients from other inflammatory joint diseases with the

- potential to monitor anti-TNFalpha therapy. *Pathol Res Prac* 2004, 200:165-171.
- Gao X, Fernandez-Vina M, Olsen NJ, Pincus T, Stastny P: HLA-DPB1\*0301 is a major risk factor for rheumatoid factor-negative adult rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991, 34:1310-1312.
- 5 Groettrup M, van den Broek M, Schwarz K, Macagno A, Khan S, de Giuli R, Schmidtke G: Structural plasticity of the proteasome and its function in antigen processing. *Crit Rev Immunol* 2001, 21:339-358.
- Guillemin F, Braincon S, Pourel J: Measurement of the functional capacity in rheumatoid polyarthritis: a French adaptation of the Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1991, 58:459-465.
- Hoheisel, *Nature Reviews, Genetics*, 2006, 71200-210
- 10 Hyc A, Osiecka-Iwan A, Strzelczyk P, Moskalewski S: Effect of IL-1beta, TNF-alpha and IL-4 on complement regulatory protein mRNA expression in human articular chondrocytes. *Int J Mol Med* 2003, 11:91 -94.
- Jarvis JN, Centola M: Gene-expression profiling: time for clinical application? *Lancet* 2005, 365:199-200.
- Kang CP, Lee KW, Yoo DH, Kang C, Bae SC: The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005, 44:547-552.
- 15 Kekow J, Koczan D, Drynda S, Drynda A, Guthke R, Thiesen HJ. Early identification of responders to anti-TNFa therapy by microarrays technique [abstract]. *Arthritis Rheum* 2004, Suppl 50:117.
- Koch AE, Kunkel SL, Harlow LA, Mazarakis DD, Haines GK, Burdick MD, Pope RM, Walz A, Strieter RM: Epithelial neutrophil activating peptide-78: a novel chemotactic cytokine for neutrophils in arthritis. *J Clin Invest* 1994, 94:1012-1018.
- 20 Lequerré T, Vittecoq O, Le Loët X: Comment about the editorial by Bénédicte Mugnier and Jean Roudier entitled "Factors predicting responsiveness to anti-TNFa therapy in patients with rheumatoid arthritis: using biotherapies rationally". *Joint Bone Spine* 2005, 72:346-347.
- Meisel C, Newton JL, Harney SM, Wordsworth BP, Brown MA: Gene expression profiling of treatment response to anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2004, Suppl 50:120.
- 25 Mugnier B, Balandraud N, Darque A, Roudier C, Roudier J, Reviron D: Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003, 48:1849-1852.
- Mugnier B, Roudier J: Factors predicting responsiveness to anti-TNFa therapy in patients with rheumatoid arthritis: using biotherapies rationally. *Joint Bone Spine* 2004, 71:91-94.
- 30 Persson T, Monsef N, Andersson P, Bjartell A, Malm J, Calafat J, Egesten A: Expression of the neutrophil-activating CXC chemokine ENA-78/CXCL5 by human eosinophils. *Clin Exp Allergy* 2003, 33:531-537.
- Olsen NJ, Moore JH, Aune TM: Gene expression signatures for autoimmune disease in peripheral blood mononuclear cells. *Arthritis Res Ther* 2004, 6:120-128.
- 35 Taberner M, Scott KF, Weininger L, Mackay CR, Rolph MS: Overlapping gene expression profiles in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes induced by the proinflammatory cytokines interleukin-1 beta and tumor necrosis factor. *Inflamm Res* 2005, 54:10-16.
- Tusher VG, Tibshirani R, Chu G: Significance analysis of microarrays applied to the ionizing radiation response. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001, 98:5116-5121.
- 40 Van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, et al.: Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40

**LISTA DE SECUENCIAS**

<110> INSERM

5 <120> Método para predecir la respuesta a agentes bloqueadores del TNF

<130> BO468WO

<160> 108

10 <170> Patent In versión 3.3

<210> 1

<211> 2748

15 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

20 <222> (1) .. (2691)

<223> ESP15

<400> 1

ES 2 375 865 T3

atg gct gcg gcg gcc cag ctc tct ctg aca cag tta tca agt ggg aat	48
Met Ala Ala Ala Ala Gln Leu Ser Leu Thr Gln Leu Ser Ser Gly Asn	
1 5 10 15	
cct gta tat gaa aaa tac tat aga cag gtt gat aca ggc aat act gga	96
Pro Val Tyr Glu Lys Tyr Tyr Arg Gln Val Asp Thr Gly Asn Thr Gly	
20 25 30	
agg gtg ttg gct tct gat gct gct gct ttc ctg aaa aaa tca ggg ctt	144
Arg Val Leu Ala Ser Asp Ala Ala Phe Leu Lys Lys Ser Gly Leu	
35 40 45	
cca gac ttg ata ctt gga aag att tgg gat tta gcc gac aca gat ggc	192
Pro Asp Leu Ile Leu Gly Lys Ile Trp Asp Leu Ala Asp Thr Asp Gly	
50 55 60	
aaa ggt atc ctg aac aaa caa gaa ttc ttt gtt gct ttg cgt ctt gtg	240
Lys Gly Ile Leu Asn Lys Gln Glu Phe Phe Val Ala Leu Arg Leu Val	
65 70 75 80	
gca tgt gcc cag aat gga ttg gaa gtt tca cta agt agt ttg aac ctg	288
Ala Cys Ala Gln Asn Gly Leu Glu Val Ser Leu Ser Ser Leu Asn Leu	
85 90 95	
gct gtt cct cca cca aga ttt cat gat acc agt agt cct ttg cta atc	336
Ala Val Pro Pro Pro Arg Phe His Asp Thr Ser Ser Pro Leu Leu Ile	
100 105 110	
agt gga acc tct gca gct gag ctc cca tgg gct gta aaa cct gaa gat	384
Ser Gly Thr Ser Ala Ala Glu Leu Pro Trp Ala Val Lys Pro Glu Asp	
115 120 125	
aag gcc aaa tat gat gca ata ttt gat agt tta agc cca gtg aat gga	432
Lys Ala Lys Tyr Asp Ala Ile Phe Asp Ser Leu Ser Pro Val Asn Gly	
130 135 140	
ttt ctg tct ggt gat aaa gtg aaa cca gtg ttg ctc aac tct aag tta	480
Phe Leu Ser Gly Asp Lys Val Lys Pro Val Leu Leu Asn Ser Lys Leu	
145 150 155 160	
cct gtg gat atc ctt gga aga gtt tgg gag ttg agt gat att gac cat	528
Pro Val Asp Ile Leu Gly Arg Val Trp Glu Leu Ser Asp Ile Asp His	
165 170 175	

ES 2 375 865 T3

gat gga atg ctt gac aga gat gag ttt gca gtt gcc atg ttt ttg gta	576
Asp Gly Met Leu Asp Arg Asp Glu Phe Ala Val Ala Met Phe Leu Val	
180 185 190	
tac tgt gca ctg gag aaa gaa cct gtg cca atg tcc ttg cct cca gcc	624
Tyr Cys Ala Leu Glu Lys Glu Pro Val Pro Met Ser Leu Pro Pro Ala	
195 200 205	
ttg gtg cca cca tct aag aga aaa acg tgg gtt gta tcc cct gca gaa	672
Leu Val Pro Pro Ser Lys Arg Lys Thr Trp Val Val Ser Pro Ala Glu	
210 215 220	
aaa gct aaa tat gat gaa atc ttc ctg aaa act gat aaa gat atg gac	720
Lys Ala Lys Tyr Asp Glu Ile Phe Leu Lys Thr Asp Lys Asp Met Asp	
225 230 235 240	
gga ttt gtg tct gga ttg gag gtc cgt gaa ata ttc ttg aaa aca ggt	768
Gly Phe Val Ser Gly Leu Glu Val Arg Glu Ile Phe Leu Lys Thr Gly	
245 250 255	
tta cct tct acc tta cta gcc cat ata tgg tca tta tgc gac aca aag	816
Leu Pro Ser Thr Leu Leu Ala His Ile Trp Ser Leu Cys Asp Thr Lys	
260 265 270	
gac tgt ggg aag ctt tca aag gat cag ttt gcc ttg gct ttt cac tta	864
Asp Cys Gly Lys Leu Ser Lys Asp Gln Phe Ala Leu Ala Phe His Leu	
275 280 285	
atc agt cag aag tta atc aag ggc att gat cct cct cac gtt ctt act	912
Ile Ser Gln Lys Leu Ile Lys Gly Ile Asp Pro Pro His Val Leu Thr	
290 295 300	
cct gaa atg att cca cca tca gac agg gcc agt tta caa aag aac atc	960
Pro Glu Met Ile Pro Pro Ser Asp Arg Ala Ser Leu Gln Lys Asn Ile	
305 310 315 320	
ata gga tca agt cct gtt gca gat ttc tct gct att aag gaa cta gat	1008
Ile Gly Ser Ser Pro Val Ala Asp Phe Ser Ala Ile Lys Glu Leu Asp	
325 330 335	
act ctt aac aat gaa ata gtt gac cta cag agg gaa aag aat aat gtg	1056
Thr Leu Asn Asn Glu Ile Val Asp Leu Gln Arg Glu Lys Asn Asn Val	
340 345 350	
gaa cag gac ctt aag gag aag gaa gat act att aaa cag agg aca agt	1104
Glu Gln Asp Leu Lys Glu Lys Glu Asp Thr Ile Lys Gln Arg Thr Ser	
355 360 365	
gag gtt cag gat ctt caa gat gaa gtt caa agg gag aat act aat ctg	1152
Glu Val Gln Asp Leu Gln Asp Glu Val Gln Arg Glu Asn Thr Asn Leu	
370 375 380	
caa aaa cta cag gcc cag aaa cag cag gta cag gaa ctc ctt gat gaa	1200
Gln Lys Leu Gln Ala Gln Lys Gln Gln Val Gln Glu Leu Leu Asp Glu	
385 390 395 400	
ctg gat gag cag aaa gcc cag ctg gag gag caa ctc aag gaa gtc aga	1248
Leu Asp Glu Gln Lys Ala Gln Leu Glu Glu Gln Leu Lys Glu Val Arg	
405 410 415	

ES 2 375 865 T3

aag	aaa	tgt	gct	gag	gag	gcc	caa	ctg	atc	tct	tct	ctg	aaa	gct	gaa	1296
Lys	Lys	Cys	Ala	Glu	Glu	Ala	Gln	Leu	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	
			420					425					430			
tta	act	agt	cag	gaa	tcg	cag	atc	tcc	act	tat	gaa	gaa	gaa	ttg	gca	1344
Leu	Thr	Ser	Gln	Glu	Ser	Gln	Ile	Ser	Thr	Tyr	Glu	Glu	Glu	Leu	Ala	
		435					440					445				
aaa	gct	aga	gaa	gag	ctg	agc	cgt	cta	cag	caa	gaa	aca	gca	gaa	ttg	1392
Lys	Ala	Arg	Glu	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Gln	Glu	Thr	Ala	Glu	Leu	
	450					455					460					
gag	gag	agt	gta	gag	tca	ggg	aag	gct	cag	ttg	gaa	cct	ctt	cag	cag	1440
Glu	Glu	Ser	Val	Glu	Ser	Gly	Lys	Ala	Gln	Leu	Glu	Pro	Leu	Gln	Gln	
465				470						475				480		
cac	cta	caa	gat	tca	caa	cag	gaa	att	agt	tca	atg	caa	atg	aaa	ctg	1488
His	Leu	Gln	Asp	Ser	Gln	Gln	Glu	Ile	Ser	Ser	Met	Gln	Met	Lys	Leu	
			485					490						495		
atg	gaa	atg	aaa	gat	ttg	gaa	aat	cat	aat	agt	cag	tta	aat	tgg	tgc	1536
Met	Glu	Met	Lys	Asp	Leu	Glu	Asn	His	Asn	Ser	Gln	Leu	Asn	Trp	Cys	
			500					505					510			
agt	agc	cca	cac	agc	att	ctt	gta	aac	gga	gct	aca	gat	tat	tgc	agc	1584
Ser	Ser	Pro	His	Ser	Ile	Leu	Val	Asn	Gly	Ala	Thr	Asp	Tyr	Cys	Ser	
		515					520					525				
ctc	agc	acc	agc	agc	agt	gaa	aca	gcc	aac	ctt	aat	gaa	cat	gtt	gaa	1632
Leu	Ser	Thr	Ser	Ser	Ser	Glu	Thr	Ala	Asn	Leu	Asn	Glu	His	Val	Glu	
	530					535					540					
ggc	cag	agc	aac	cta	gag	tct	gag	ccc	ata	cac	cag	gaa	tct	cca	gca	1680
Gly	Gln	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Glu	Pro	Ile	His	Gln	Glu	Ser	Pro	Ala	
545				550						555				560		
aga	agt	agt	cct	gaa	cta	ctg	cct	tct	ggg	gtg	act	gat	gaa	aat	gag	1728
Arg	Ser	Ser	Pro	Glu	Leu	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Thr	Asp	Glu	Asn	Glu	
			565						570				575			
gtg	act	aca	gct	gtt	act	gaa	aaa	ggt	tgt	tct	gaa	ctc	gac	aat	aat	1776
Val	Thr	Thr	Ala	Val	Thr	Glu	Lys	Val	Cys	Ser	Glu	Leu	Asp	Asn	Asn	
			580					585					590			
aga	cat	tca	aaa	gag	gaa	gat	cca	ttt	aat	gta	gac	tca	agt	tcg	ctg	1824
Arg	His	Ser	Lys	Glu	Glu	Asp	Pro	Phe	Asn	Val	Asp	Ser	Ser	Ser	Leu	
		595					600					605				
aca	ggt	cca	gtt	gca	gat	aca	aac	ttg	gat	ttt	ttc	cag	tct	gat	cct	1872
Thr	Gly	Pro	Val	Ala	Asp	Thr	Asn	Leu	Asp	Phe	Phe	Gln	Ser	Asp	Pro	
	610					615					620					
ttt	gtt	ggc	agt	gat	cct	ttc	aag	gat	gat	cct	ttt	gga	aaa	atc	gat	1920
Phe	Val	Gly	Ser	Asp	Pro	Phe	Lys	Asp	Asp	Pro	Phe	Gly	Lys	Ile	Asp	
625				630						635				640		
cca	ttt	ggt	ggt	gat	cct	ttc	aaa	ggt	tca	gat	cca	ttt	gca	tca	gac	1968
Pro	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Phe	Lys	Gly	Ser	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Asp	
			645					650					655			
tgt	ttc	ttc	agg	caa	tct	act	gat	cct	ttt	gcc	act	tca	agc	act	gac	2016

ES 2 375 865 T3

Cys	Phe	Phe	Arg	Gln	Ser	Thr	Asp	Pro	Phe	Ala	Thr	Ser	Ser	Thr	Asp	
			660					665					670			
cct	ttc	agt	gca	gcc	aac	aat	agc	agt	att	aca	tcg	gta	gaa	acg	ttg	2064
Pro	Phe	Ser	Ala	Ala	Asn	Asn	Ser	Ser	Ile	Thr	Ser	Val	Glu	Thr	Leu	
		675					680					685				
aag	cac	aat	gat	cct	ttt	gct	cct	ggg	gga	aca	gtt	gtt	gca	gca	agc	2112
Lys	His	Asn	Asp	Pro	Phe	Ala	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Val	Ala	Ala	Ser	
	690					695					700					
gat	tca	gcc	aca	gac	ccc	ttt	gct	tct	gtt	ttt	ggg	aat	gaa	tca	ttt	2160
Asp	Ser	Ala	Thr	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Val	Phe	Gly	Asn	Glu	Ser	Phe	
705					710					715					720	
gga	ggg	gga	ttt	gct	gac	ttc	agc	aca	ttg	tca	aag	gtc	aac	aat	gaa	2208
Gly	Gly	Gly	Phe	Ala	Asp	Phe	Ser	Thr	Leu	Ser	Lys	Val	Asn	Asn	Glu	
				725					730					735		
gat	cct	ttt	cgT	tca	gcc	aca	tcg	agc	tct	gtc	agc	aac	gta	gtg	att	2256
Asp	Pro	Phe	Arg	Ser	Ala	Thr	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Asn	Val	Val	Ile	
			740					745					750			
aca	aaa	aat	gta	ttt	gag	gaa	aca	tcg	gtc	aaa	agt	gaa	gat	gaa	ccc	2304
Thr	Lys	Asn	Val	Phe	Glu	Glu	Thr	Ser	Val	Lys	Ser	Glu	Asp	Glu	Pro	
		755					760					765				
cca	gca	ctg	cca	cca	aag	atc	gga	act	cca	aca	aga	ccc	tgc	cct	cta	2352
Pro	Ala	Leu	Pro	Pro	Lys	Ile	Gly	Thr	Pro	Thr	Arg	Pro	Cys	Pro	Leu	
	770					775					780					
cca	cct	ggg	aaa	aga	tcc	atc	aac	aaa	ttg	gat	tct	cct	gat	ccc	ttt	2400
Pro	Pro	Gly	Lys	Arg	Ser	Ile	Asn	Lys	Leu	Asp	Ser	Pro	Asp	Pro	Phe	
785					790					795					800	
aaa	ctg	aat	gat	cca	ttt	cag	cct	ttc	cca	ggc	aac	gat	agc	ccc	aaa	2448
Lys	Leu	Asn	Asp	Pro	Phe	Gln	Pro	Phe	Pro	Gly	Asn	Asp	Ser	Pro	Lys	
				805					810					815		
gaa	aaa	gat	cct	gaa	ata	ttt	tgt	gat	cca	ttc	act	tct	gct	act	acc	2496
Glu	Lys	Asp	Pro	Glu	Ile	Phe	Cys	Asp	Pro	Phe	Thr	Ser	Ala	Thr	Thr	
			820					825					830			
act	acc	aat	aaa	gag	gct	gat	cca	agc	aat	ttt	gcc	aac	ttc	agt	gct	2544
Thr	Thr	Asn	Lys	Glu	Ala	Asp	Pro	Ser	Asn	Phe	Ala	Asn	Phe	Ser	Ala	
		835					840					845				
tat	ccc	tct	gaa	gaa	gat	atg	atc	gaa	tgg	gcc	aag	agg	gaa	agt	gag	2592
Tyr	Pro	Ser	Glu	Glu	Asp	Met	Ile	Glu	Trp	Ala	Lys	Arg	Glu	Ser	Glu	
	850					855					860					
aga	gag	gaa	gag	cag	agg	ctt	gcc	cga	cta	aat	cag	cag	gaa	caa	gaa	2640
Arg	Glu	Glu	Glu	Gln	Arg	Leu	Ala	Arg	Leu	Asn	Gln	Gln	Glu	Gln	Glu	
865					870					875					880	
gac	tta	gaa	ctg	gct	att	gca	ctc	agc	aaa	tct	gag	ata	tca	gaa	gca	2688
Asp	Leu	Glu	Leu	Ala	Ile	Ala	Leu	Ser	Lys	Ser	Glu	Ile	Ser	Glu	Ala	
				885					890					895		
tga	agaattctct	tggtctttgg	caacaatata	gtattcttct	tcctgaatac											2741



tgaaact

2748

5

<210> 2  
 <211> 896  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Ala Ala Ala Gln Leu Ser Leu Thr Gln Leu Ser Ser Gly Asn  
 1 5 10 15

Pro Val Tyr Glu Lys Tyr Tyr Arg Gln Val Asp Thr Gly Asn Thr Gly  
 20 25 30

Arg Val Leu Ala Ser Asp Ala Ala Ala Phe Leu Lys Lys Ser Gly Leu  
 35 40 45

Pro Asp Leu Ile Leu Gly Lys Ile Trp Asp Leu Ala Asp Thr Asp Gly  
 50 55 60

Lys Gly Ile Leu Asn Lys Gln Glu Phe Phe Val Ala Leu Arg Leu Val  
 65 70 75 80

Ala Cys Ala Gln Asn Gly Leu Glu Val Ser Leu Ser Ser Leu Asn Leu  
 85 90 95

Ala Val Pro Pro Pro Arg Phe His Asp Thr Ser Ser Pro Leu Leu Ile  
 100 105 110

Ser Gly Thr Ser Ala Ala Glu Leu Pro Trp Ala Val Lys Pro Glu Asp  
 115 120 125

Lys Ala Lys Tyr Asp Ala Ile Phe Asp Ser Leu Ser Pro Val Asn Gly  
 130 135 140

Phe Leu Ser Gly Asp Lys Val Lys Pro Val Leu Leu Asn Ser Lys Leu  
 145 150 155 160

Pro Val Asp Ile Leu Gly Arg Val Trp Glu Leu Ser Asp Ile Asp His  
 165 170 175

Asp Gly Met Leu Asp Arg Asp Glu Phe Ala Val Ala Met Phe Leu Val  
 180 185 190

Tyr Cys Ala Leu Glu Lys Glu Pro Val Pro Met Ser Leu Pro Pro Ala  
 195 200 205

ES 2 375 865 T3

Leu Val Pro Pro Ser Lys Arg Lys Thr Trp Val Val Ser Pro Ala Glu  
 210 215 220

Lys Ala Lys Tyr Asp Glu Ile Phe Leu Lys Thr Asp Lys Asp Met Asp  
 225 230 235 240

Gly Phe Val Ser Gly Leu Glu Val Arg Glu Ile Phe Leu Lys Thr Gly  
 245 250 255

Leu Pro Ser Thr Leu Leu Ala His Ile Trp Ser Leu Cys Asp Thr Lys  
 260 265 270

Asp Cys Gly Lys Leu Ser Lys Asp Gln Phe Ala Leu Ala Phe His Leu  
 275 280 285

Ile Ser Gln Lys Leu Ile Lys Gly Ile Asp Pro Pro His Val Leu Thr  
 290 295 300

Pro Glu Met Ile Pro Pro Ser Asp Arg Ala Ser Leu Gln Lys Asn Ile  
 305 310 315 320

Ile Gly Ser Ser Pro Val Ala Asp Phe Ser Ala Ile Lys Glu Leu Asp  
 325 330 335

Thr Leu Asn Asn Glu Ile Val Asp Leu Gln Arg Glu Lys Asn Asn Val  
 340 345 350

Glu Gln Asp Leu Lys Glu Lys Glu Asp Thr Ile Lys Gln Arg Thr Ser  
 355 360 365

Glu Val Gln Asp Leu Gln Asp Glu Val Gln Arg Glu Asn Thr Asn Leu  
 370 375 380

Gln Lys Leu Gln Ala Gln Lys Gln Gln Val Gln Glu Leu Leu Asp Glu  
 385 390 395 400

Leu Asp Glu Gln Lys Ala Gln Leu Glu Glu Gln Leu Lys Glu Val Arg  
 405 410 415

Lys Lys Cys Ala Glu Glu Ala Gln Leu Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu  
 420 425 430

Leu Thr Ser Gln Glu Ser Gln Ile Ser Thr Tyr Glu Glu Glu Leu Ala  
 435 440 445

ES 2 375 865 T3

Lys Ala Arg Glu Glu Leu Ser Arg Leu Gln Gln Glu Thr Ala Glu Leu  
 450 455 460  
 Glu Glu Ser Val Glu Ser Gly Lys Ala Gln Leu Glu Pro Leu Gln Gln  
 465 470 475 480  
 His Leu Gln Asp Ser Gln Gln Glu Ile Ser Ser Met Gln Met Lys Leu  
 485 490 495  
 Met Glu Met Lys Asp Leu Glu Asn His Asn Ser Gln Leu Asn Trp Cys  
 500 505 510  
 Ser Ser Pro His Ser Ile Leu Val Asn Gly Ala Thr Asp Tyr Cys Ser  
 515 520 525  
 Leu Ser Thr Ser Ser Ser Glu Thr Ala Asn Leu Asn Glu His Val Glu  
 530 535 540  
 Gly Gln Ser Asn Leu Glu Ser Glu Pro Ile His Gln Glu Ser Pro Ala  
 545 550 555 560  
 Arg Ser Ser Pro Glu Leu Leu Pro Ser Gly Val Thr Asp Glu Asn Glu  
 565 570 575  
 Val Thr Thr Ala Val Thr Glu Lys Val Cys Ser Glu Leu Asp Asn Asn  
 580 585 590  
 Arg His Ser Lys Glu Glu Asp Pro Phe Asn Val Asp Ser Ser Ser Leu  
 595 600 605  
 Thr Gly Pro Val Ala Asp Thr Asn Leu Asp Phe Phe Gln Ser Asp Pro  
 610 615 620  
 Phe Val Gly Ser Asp Pro Phe Lys Asp Asp Pro Phe Gly Lys Ile Asp  
 625 630 635 640  
 Pro Phe Gly Gly Asp Pro Phe Lys Gly Ser Asp Pro Phe Ala Ser Asp  
 645 650 655  
 Cys Phe Phe Arg Gln Ser Thr Asp Pro Phe Ala Thr Ser Ser Thr Asp  
 660 665 670  
 Pro Phe Ser Ala Ala Asn Asn Ser Ser Ile Thr Ser Val Glu Thr Leu  
 675 680 685  
 Lys His Asn Asp Pro Phe Ala Pro Gly Gly Thr Val Val Ala Ala Ser

ES 2 375 865 T3

690						695										700
Asp	Ser	Ala	Thr	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Val	Phe	Gly	Asn	Glu	Ser	Phe	
705					710					715					720	
Gly	Gly	Gly	Phe	Ala	Asp	Phe	Ser	Thr	Leu	Ser	Lys	Val	Asn	Asn	Glu	
				725					730					735		
Asp	Pro	Phe	Arg	Ser	Ala	Thr	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Asn	Val	Val	Ile	
			740					745					750			
Thr	Lys	Asn	Val	Phe	Glu	Glu	Thr	Ser	Val	Lys	Ser	Glu	Asp	Glu	Pro	
		755					760					765				
Pro	Ala	Leu	Pro	Pro	Lys	Ile	Gly	Thr	Pro	Thr	Arg	Pro	Cys	Pro	Leu	
	770					775					780					
Pro	Pro	Gly	Lys	Arg	Ser	Ile	Asn	Lys	Leu	Asp	Ser	Pro	Asp	Pro	Phe	
785					790					795					800	
Lys	Leu	Asn	Asp	Pro	Phe	Gln	Pro	Phe	Pro	Gly	Asn	Asp	Ser	Pro	Lys	
				805						810					815	
Glu	Lys	Asp	Pro	Glu	Ile	Phe	Cys	Asp	Pro	Phe	Thr	Ser	Ala	Thr	Thr	
			820					825					830			
Thr	Thr	Asn	Lys	Glu	Ala	Asp	Pro	Ser	Asn	Phe	Ala	Asn	Phe	Ser	Ala	
		835					840						845			
Tyr	Pro	Ser	Glu	Glu	Asp	Met	Ile	Glu	Trp	Ala	Lys	Arg	Glu	Ser	Glu	
	850					855					860					
Arg	Glu	Glu	Glu	Gln	Arg	Leu	Ala	Arg	Leu	Asn	Gln	Gln	Glu	Gln	Glu	
865					870					875					880	
Asp	Leu	Glu	Leu	Ala	Ile	Ala	Leu	Ser	Lys	Ser	Glu	Ile	Ser	Glu	Ala	
				885					890					895		

<210> 3  
 <211> 777  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5

<220>  
 <221> CDS

ES 2 375 865 T3

<222> (1) .. (777)  
 <223> HLA BP

<400> 3

atg atg gtt ctg cag gtt tct gcg gcc ccc cgg aca gtg gct ctg acg	48
Met Met Val Leu Gln Val Ser Ala Ala Pro Arg Thr Val Ala Leu Thr	
1 5 10 15	
gcg tta ctg atg gtg ctg ctc aca tct gtg gtc cag ggc agg gcc act	96
Ala Leu Leu Met Val Leu Leu Thr Ser Val Val Gln Gly Arg Ala Thr	
20 25 30	
cca gag aat tac ctt ttc cag gga cgg cag gaa tgc tac gcg ttt aat	144
Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr Ala Phe Asn	
35 40 45	
ggg aca cag cgc ttc ctg gag aga tac atc tac aac cgg gag gag ctc	192
Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg Glu Glu Leu	
50 55 60	
gtg cgc ttc gac agc gac gtg ggg gag ttc cgg gcg gtg acg gag ctg	240
Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val Thr Glu Leu	
65 70 75 80	
ggg cgg cct gag gcg gag tac tgg aac agc cag aag gac atc ctg gag	288
Gly Arg Pro Glu Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Ile Leu Glu	
85 90 95	
gag gag cgg gca gtg ccg gac agg atg tgc aga cac aac tac gag ctg	336
Glu Glu Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn Tyr Glu Leu	
100 105 110	
ggc ggg ccc atg acc ctg cag cgc cga gtc cag cct agg gtg aat gtt	384
Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg Val Asn Val	
115 120 125	
tcc ccc tcc aag aag ggg ccc ttg cag cac cac aac ctg ctt gtc tgc	432
Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu Val Cys	
130 135 140	
cac gtg acg gat ttc tac cca ggc agc att caa gtc cga tgg ttc ctg	480
His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg Trp Phe Leu	
145 150 155 160	
aat gga cag gag gaa aca gct ggg gtc gtg tcc acc aac ctg atc cgt	528
Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn Leu Ile Arg	
165 170 175	
aat gga gac tgg acc ttc cag atc ctg gtg atg ctg gaa atg acc ccc	576
Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu Met Thr Pro	
180 185 190	
cag cag gga gat gtc tac acc tgc caa gtg gag cac acc agc ctg gat	624
Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr Ser Leu Asp	
195 200 205	
agt cct gtc acc gtg gag tgg aag gca cag tct gat tct gcc cgg agt	672
Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser Ala Arg Ser	
210 215 220	
aag aca ttg acg gga gct ggg ggc ttc gtg ctg ggg ctc atc atc tgt	720
Lys Thr Leu Thr Gly Ala Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Ile Ile Cys	
225 230 235 240	

ES 2 375 865 T3

gga gtg ggc atc ttc atg cac agg agg agc aag aaa gtt caa cga gga 768  
 Gly Val Gly Ile Phe Met His Arg Arg Ser Lys Lys Val Gln Arg Gly  
 245 250 255

tct gca taa 777  
 Ser Ala

<210> 4  
 <211> 258  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 4  
 Met Met Val Leu Gln Val Ser Ala Ala Pro Arg Thr Val Ala Leu Thr  
 1 5 10 15

Ala Leu Leu Met Val Leu Leu Thr Ser Val Val Gln Gly Arg Ala Thr  
 20 25 30

Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr Ala Phe Asn  
 35 40 45

Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg Glu Glu Leu  
 50 55 60

Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val Thr Glu Leu  
 65 70 75 80

Gly Arg Pro Glu Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Ile Leu Glu  
 85 90 95

Glu Glu Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn Tyr Glu Leu  
 100 105 110

Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg Val Asn Val  
 115 120 125

Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu Val Cys  
 130 135 140

His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg Trp Phe Leu  
 145 150 155 160

Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn Leu Ile Arg  
 165 170 175

Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu Met Thr Pro  
 180 185 190

Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr Ser Leu Asp  
 195 200 205

Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser Ala Arg Ser  
 210 215 220

Lys Thr Leu Thr Gly Ala Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Ile Ile Cys  
 225 230 235 240

Gly Val Gly Ile Phe Met His Arg Arg Ser Lys Lys Val Gln Arg Gly  
 245 250 255

**Ser Ala**

<210> 5

<211> 1370

<212> DNA

5 <213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (175)..(1119)

10 <223> AKAP9

<400> 5

ES 2 375 865 T3

gacgatccgc cagtgagegc ggagactgct tccacttcgg gcgggggagc gccggaccga	60
atcggtcttc taggccgtgg agcttgccgt cccacctccg tccaaatcga cctttcctt	120
ctatcccca ccaccctca acccctgttt tcccctgect tccttgacaga ggcc atg	177
	Met
	1
gag gac gag gag aga cag aag aag ctg gag gcc ggc aaa gcc aag ctt	225
Glu Asp Glu Glu Arg Gln Lys Lys Leu Glu Ala Gly Lys Ala Lys Leu	
	5
	10
	15
gcc cag ttt cga caa aga aaa gct cag tcg gat ggg cag agt cct tcc	273
Ala Gln Phe Arg Gln Arg Lys Ala Gln Ser Asp Gly Gln Ser Pro Ser	
	20
	25
	30
aag aag cag aaa aaa aag aga aaa acg tca agc agt aaa cat gat gtg	321
Lys Lys Gln Lys Lys Lys Arg Lys Thr Ser Ser Ser Lys His Asp Val	
	35
	40
	45
tca gca cac cat gat ttg aat att gat caa tca cag tgt aat gaa atg	369
Ser Ala His His Asp Leu Asn Ile Asp Gln Ser Gln Cys Asn Glu Met	
	50
	55
	60
	65
tac ata aat agt tct cag aga gta gaa tca act gtg att cct gaa tct	417



ES 2 375 865 T3

Tyr	Ile	Asn	Ser	Ser	Gln	Arg	Val	Glu	Ser	Thr	Val	Ile	Pro	Glu	Ser		
				70					75					80			
aca	ata	atg	aga	act	cta	cat	agt	gga	gaa	ata	acc	agt	cat	gag	cag		465
Thr	Ile	Met	Arg	Thr	Leu	His	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Ser	His	Glu	Gln		
			85					90					95				
ggc	ttc	tct	gtg	gaa	ctg	gaa	agt	gaa	att	tca	acc	aca	gca	gat	gac		513
Gly	Phe	Ser	Val	Glu	Leu	Glu	Ser	Glu	Ile	Ser	Thr	Thr	Ala	Asp	Asp		
		100					105					110					
tgc	agt	tca	gag	gta	aat	ggg	tgc	agt	ttt	gtg	atg	aga	aca	gga	aag		561
Cys	Ser	Ser	Glu	Val	Asn	Gly	Cys	Ser	Phe	Val	Met	Arg	Thr	Gly	Lys		
	115					120					125						
cct	aca	aat	tta	tta	agg	gaa	gaa	gaa	ttt	ggg	gtt	gat	gat	tct	tat		609
Pro	Thr	Asn	Leu	Leu	Arg	Glu	Glu	Glu	Phe	Gly	Val	Asp	Asp	Ser	Tyr		
130					135					140					145		
tct	gaa	caa	gga	gca	caa	gac	agt	ccg	act	cat	cta	gag	atg	atg	gaa		657
Ser	Glu	Gln	Gly	Ala	Gln	Asp	Ser	Pro	Thr	His	Leu	Glu	Met	Met	Glu		
			150						155					160			
agt	gag	ttg	gct	ggg	aag	cag	cat	gag	att	gaa	gag	cta	aac	aga	gag		705
Ser	Glu	Leu	Ala	Gly	Lys	Gln	His	Glu	Ile	Glu	Glu	Leu	Asn	Arg	Glu		
		165						170					175				
ctg	gaa	gaa	atg	agg	ggt	acc	tat	ggg	act	gaa	gga	ctg	cag	cag	tta		753
Leu	Glu	Glu	Met	Arg	Val	Thr	Tyr	Gly	Thr	Glu	Gly	Leu	Gln	Gln	Leu		
		180					185					190					
caa	gaa	ttt	gaa	gct	gcc	att	aaa	caa	aga	gat	ggc	att	ata	acc	cag		801
Gln	Glu	Phe	Glu	Ala	Ala	Ile	Lys	Gln	Arg	Asp	Gly	Ile	Ile	Thr	Gln		
	195					200					205						
ctc	act	gct	aat	tta	caa	caa	gca	aga	aga	gaa	aag	gat	gag	aca	atg		849
Leu	Thr	Ala	Asn	Leu	Gln	Gln	Ala	Arg	Arg	Glu	Lys	Asp	Glu	Thr	Met		
210					215					220					225		
aga	gaa	ttt	tta	gag	ttg	aca	gaa	cag	agt	caa	aaa	tta	cag	att	caa		897
Arg	Glu	Phe	Leu	Glu	Leu	Thr	Glu	Gln	Ser	Gln	Lys	Leu	Gln	Ile	Gln		
			230						235					240			
ttt	cag	caa	tta	cag	gct	agt	gaa	act	ctg	aga	aac	agc	act	cat	agt		945
Phe	Gln	Gln	Leu	Gln	Ala	Ser	Glu	Thr	Leu	Arg	Asn	Ser	Thr	His	Ser		
			245					250					255				
agc	aca	gct	gca	gac	tta	cta	caa	gcc	aaa	caa	cag	atc	ctc	act	cat		993
Ser	Thr	Ala	Ala	Asp	Leu	Leu	Gln	Ala	Lys	Gln	Gln	Ile	Leu	Thr	His		
		260					265					270					
caa	cag	cag	ctt	gaa	gaa	caa	gac	cac	tta	tta	gaa	gat	tat	cag	aaa		1041
Gln	Gln	Gln	Leu	Glu	Glu	Gln	Asp	His	Leu	Leu	Glu	Asp	Tyr	Gln	Lys		
		275				280					285						
aag	aaa	gaa	gac	ttc	aca	atg	caa	att	agt	ttc	ttg	caa	gag	aaa	att		1089
Lys	Lys	Glu	Asp	Phe	Thr	Met	Gln	Ile	Ser	Phe	Leu	Gln	Glu	Lys	Ile		
290					295					300				305			
aaa	gta	tat	gaa	atg	gta	tgt	tta	ttt	taa	ggaagtcagc	taacttgtag						1139
Lys	Val	Tyr	Glu	Met	Val	Cys	Leu	Phe									

ES 2 375 865 T3

aagctttaga gtttcaagtt ttttatgcaa gtggtttttt tttgtaggc acatgaatca 1199  
 caaaatttca taattaagct ctttgtgtaa tttatttcaa aagcaaattg gaatctcagt 1259  
 aatgtagttt ttaagataat agtcattact gagttcccta aaagtgatca gcctatgta 1319  
 aactgaatta gcaggaaaat acaaatttat agctataaaa aaaaaaaaaa a 1370

<210> 6  
 <211> 314  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 6  
 Met Glu Asp Glu Glu Arg Gln Lys Lys Leu Glu Ala Gly Lys Ala Lys  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Gln Phe Arg Gln Arg Lys Ala Gln Ser Asp Gly Gln Ser Pro  
 20 25 30  
 Ser Lys Lys Gln Lys Lys Lys Arg Lys Thr Ser Ser Ser Lys His Asp  
 35 40 45  
 Val Ser Ala His His Asp Leu Asn Ile Asp Gln Ser Gln Cys Asn Glu  
 50 55 60  
 Met Tyr Ile Asn Ser Ser Gln Arg Val Glu Ser Thr Val Ile Pro Glu  
 65 70 75 80  
 Ser Thr Ile Met Arg Thr Leu His Ser Gly Glu Ile Thr Ser His Glu  
 85 90 95  
 Gln Gly Phe Ser Val Glu Leu Glu Ser Glu Ile Ser Thr Thr Ala Asp  
 100 105 110  
 Asp Cys Ser Ser Glu Val Asn Gly Cys Ser Phe Val Met Arg Thr Gly  
 115 120 125  
 Lys Pro Thr Asn Leu Leu Arg Glu Glu Glu Phe Gly Val Asp Asp Ser  
 130 135 140  
 Tyr Ser Glu Gln Gly Ala Gln Asp Ser Pro Thr His Leu Glu Met Met  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Glu Leu Ala Gly Lys Gln His Glu Ile Glu Glu Leu Asn Arg  
 165 170 175

ES 2 375 865 T3

Glu Leu Glu Glu Met Arg Val Thr Tyr Gly Thr Glu Gly Leu Gln Gln  
 180 185 190

Leu Gln Glu Phe Glu Ala Ala Ile Lys Gln Arg Asp Gly Ile Ile Thr  
 195 200 205

Gln Leu Thr Ala Asn Leu Gln Gln Ala Arg Arg Glu Lys Asp Glu Thr  
 210 215 220

Met Arg Glu Phe Leu Glu Leu Thr Glu Gln Ser Gln Lys Leu Gln Ile  
 225 230 235 240

Gln Phe Gln Gln Leu Gln Ala Ser Glu Thr Leu Arg Asn Ser Thr His  
 245 250 255

Ser Ser Thr Ala Ala Asp Leu Leu Gln Ala Lys Gln Gln Ile Leu Thr  
 260 265 270

His Gln Gln Gln Leu Glu Glu Gln Asp His Leu Leu Glu Asp Tyr Gln  
 275 280 285

Lys Lys Lys Glu Asp Phe Thr Met Gln Ile Ser Phe Leu Gln Glu Lys  
 290 295 300

Ile Lys Val Tyr Glu Met Val Cys Leu Phe  
 305 310

<210> 7  
 <211> 4670  
 5 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 10 <222> (628)..(2700)  
 <223> RASGPR3

<400> 7

ES 2 375 865 T3

ttgagctcaa agcttagcag cttcaatggt gttgtaggc ataaacagct tgcaaattc	60
aattttttt ctctctcac tttgaaacta gatttgggca atggaggtga tgacagcatt	120
ttagaagaca gaacaggaat tctaggtggt taggcacggt gaagagaaac ttgctagagg	180
tgatgaagtg gaaagaaaaa gacaattcac tatagggatc aacattattg cagttctgca	240
aaggatattt tcttttaaaa catccatata tcttctttgc catggaaact acaccaatc	300
tacctgaacc tgcggcacc ctctgatgac ccatttggat totctgattt cactgccaag	360



ES 2 375 865 T3

Ser	Lys	Trp	Val	Gln	Leu	Met	Val	Leu	Ser	Lys	Pro	Thr	Pro	Gln	Gln		
			205					210					215				
agg	gca	gaa	gtc	atc	aca	aag	ttt	atc	aat	gtt	gca	aag	aag	ctc	ctt		1326
Arg	Ala	Glu	Val	Ile	Thr	Lys	Phe	Ile	Asn	Val	Ala	Lys	Lys	Leu	Leu		
		220					225					230					
cag	ctc	aaa	aat	ttt	aac	acc	ctg	atg	gca	gtg	gtg	gga	ggc	ctc	agt		1374
Gln	Leu	Lys	Asn	Phe	Asn	Thr	Leu	Met	Ala	Val	Val	Gly	Gly	Leu	Ser		
	235					240					245						
cat	agt	tcc	att	tca	cgc	ctc	aaa	gag	acc	cat	tct	cat	ctt	tct	tca		1422
His	Ser	Ser	Ile	Ser	Arg	Leu	Lys	Glu	Thr	His	Ser	His	Leu	Ser	Ser		
250					255					260					265		
gaa	gtt	aca	aag	aac	tgg	aat	gaa	atg	aca	gag	ttg	gtc	tcc	tcc	aac		1470
Glu	Val	Thr	Lys	Asn	Trp	Asn	Glu	Met	Thr	Glu	Leu	Val	Ser	Ser	Asn		
				270					275					280			
ggc	aat	tac	tgc	aat	tac	cgc	aag	gcc	ttt	gcc	gac	tgc	gat	ggc	ttc		1518
Gly	Asn	Tyr	Cys	Asn	Tyr	Arg	Lys	Ala	Phe	Ala	Asp	Cys	Asp	Gly	Phe		
			285					290					295				
aaa	atc	ccc	atc	ctt	gga	gta	cac	ttg	aaa	gac	ttg	ata	gct	gtc	cat		1566
Lys	Ile	Pro	Ile	Leu	Gly	Val	His	Leu	Lys	Asp	Leu	Ile	Ala	Val	His		
		300					305					310					
gtc	att	ttc	cca	gac	tgg	aca	gag	gag	aac	aaa	gtg	aac	att	gtg	aaa		1614
Val	Ile	Phe	Pro	Asp	Trp	Thr	Glu	Glu	Asn	Lys	Val	Asn	Ile	Val	Lys		
	315					320					325						
atg	cac	cag	ctc	tcc	gtt	acc	ctg	agt	gaa	cta	gtc	tcc	ctg	cag	aat		1662
Met	His	Gln	Leu	Ser	Val	Thr	Leu	Ser	Glu	Leu	Val	Ser	Leu	Gln	Asn		
330					335					340					345		
gcc	tct	cac	cac	tta	gaa	ccc	aac	atg	gat	ttg	atc	aac	ctg	ctc	acg		1710
Ala	Ser	His	His	Leu	Glu	Pro	Asn	Met	Asp	Leu	Ile	Asn	Leu	Leu	Thr		
				350					355					360			
ctt	tcc	ctg	gac	ctc	tat	cac	act	gaa	gat	gat	att	tac	aaa	ctg	tca		1758
Leu	Ser	Leu	Asp	Leu	Tyr	His	Thr	Glu	Asp	Asp	Ile	Tyr	Lys	Leu	Ser		
			365					370					375				
ctg	gtg	ctg	gag	cct	aga	aat	tct	aaa	tcg	cag	cct	acc	tcc	cct	acg		1806
Leu	Val	Leu	Glu	Pro	Arg	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Pro	Thr	Ser	Pro	Thr		
		380					385					390					
acg	ccc	aac	aag	cct	gtg	gta	ccc	ctg	gag	tgg	gca	tta	ggg	gtg	atg		1854
Thr	Pro	Asn	Lys	Pro	Val	Val	Pro	Leu	Glu	Trp	Ala	Leu	Gly	Val	Met		
	395					400					405						
cca	aag	cca	gac	ccc	acg	gtc	atc	aac	aag	cac	ata	agg	aaa	tta	gtg		1902
Pro	Lys	Pro	Asp	Pro	Thr	Val	Ile	Asn	Lys	His	Ile	Arg	Lys	Leu	Val		
410					415					420				425			
gag	tct	gta	ttt	aga	aac	tat	gat	cac	gac	cat	gat	ggg	tac	att	tcc		1950
Glu	Ser	Val	Phe	Arg	Asn	Tyr	Asp	His	Asp	His	Asp	Gly	Tyr	Ile	Ser		
				430					435					440			
caa	gag	gac	ttt	gaa	agt	ata	gct	gcc	aat	ttt	ccc	ttc	ttg	gat	tcc		1998
Gln	Glu	Asp	Phe	Glu	Ser	Ile	Ala	Ala	Asn	Phe	Pro	Phe	Leu	Asp	Ser		

ES 2 375 865 T3

445					450					455						
ttc	tgt	gtt	ctg	gac	aaa	gat	cag	gat	ggc	cta	att	agt	aaa	gat	gaa	2046
Phe	Cys	Val	Leu	Asp	Lys	Asp	Gln	Asp	Gly	Leu	Ile	Ser	Lys	Asp	Glu	
		460					465					470				
atg	atg	gct	tac	ttc	ctg	aga	gct	aaa	tcc	caa	cta	cac	tgt	aaa	atg	2094
Met	Met	Ala	Tyr	Phe	Leu	Arg	Ala	Lys	Ser	Gln	Leu	His	Cys	Lys	Met	
	475					480					485					
gga	cca	gga	ttt	atc	cat	aat	ttt	cag	gag	atg	acc	tat	ctc	aag	cca	2142
Gly	Pro	Gly	Phe	Ile	His	Asn	Phe	Gln	Glu	Met	Thr	Tyr	Leu	Lys	Pro	
490					495					500					505	
acc	ttc	tgc	gaa	cac	tgt	gcg	gga	ttt	ctc	tgg	ggc	ata	atc	aag	caa	2190
Thr	Phe	Cys	Glu	His	Cys	Ala	Gly	Phe	Leu	Trp	Gly	Ile	Ile	Lys	Gln	
				510					515					520		
gga	tac	aaa	tgc	aaa	gac	tgt	gga	gcc	aat	tgt	cac	aaa	cag	tgc	aaa	2238
Gly	Tyr	Lys	Cys	Lys	Asp	Cys	Gly	Ala	Asn	Cys	His	Lys	Gln	Cys	Lys	
			525				530						535			
gac	ctc	ctg	gtt	ctg	gcc	tgc	agg	aga	ttt	gcc	cgg	gcg	ccc	tcc	ttg	2286
Asp	Leu	Leu	Val	Leu	Ala	Cys	Arg	Arg	Phe	Ala	Arg	Ala	Pro	Ser	Leu	
		540					545					550				
agc	agt	ggt	cat	ggg	tca	ctg	cct	gga	agc	ccc	tcg	ctg	ccc	cca	gcg	2334
Ser	Ser	Gly	His	Gly	Ser	Leu	Pro	Gly	Ser	Pro	Ser	Leu	Pro	Pro	Ala	
	555					560					565					
cag	gat	gag	gtg	ttt	gag	ttc	cct	gga	gtc	act	gct	gga	cac	agg	gat	2382
Gln	Asp	Glu	Val	Phe	Glu	Phe	Pro	Gly	Val	Thr	Ala	Gly	His	Arg	Asp	
570					575					580					585	
tta	gac	agc	aga	gcc	atc	aca	ctg	gtt	aca	ggc	tct	tct	cgc	aag	atc	2430
Leu	Asp	Ser	Arg	Ala	Ile	Thr	Leu	Val	Thr	Gly	Ser	Ser	Arg	Lys	Ile	
				590					595					600		
tct	gtg	agg	cta	cag	agg	gcc	acc	acc	agc	cag	gcc	acc	cag	act	gaa	2478
Ser	Val	Arg	Leu	Gln	Arg	Ala	Thr	Thr	Ser	Gln	Ala	Thr	Gln	Thr	Glu	
			605					610					615			
cct	gtc	tgg	tca	gag	gct	ggc	tgg	ggg	gac	tcg	ggg	tcc	cac	acc	ttc	2526
Pro	Val	Trp	Ser	Glu	Ala	Gly	Trp	Gly	Asp	Ser	Gly	Ser	His	Thr	Phe	
		620					625					630				
cct	aaa	atg	aaa	tcc	aag	ttc	cat	gac	aaa	gca	gca	aag	gac	aaa	ggc	2574
Pro	Lys	Met	Lys	Ser	Lys	Phe	His	Asp	Lys	Ala	Ala	Lys	Asp	Lys	Gly	
	635					640					645					
ttt	gcc	aaa	tgg	gaa	aat	gag	aag	ccc	agg	gtg	cat	gct	ggt	gtg	gat	2622
Phe	Ala	Lys	Trp	Glu	Asn	Glu	Lys	Pro	Arg	Val	His	Ala	Gly	Val	Asp	
650					655					660					665	
gtt	gta	gac	cgg	ggc	acg	gag	ttt	gaa	ctt	gac	cag	gat	gaa	gga	gaa	2670
Val	Val	Asp	Arg	Gly	Thr	Glu	Phe	Glu	Leu	Asp	Gln	Asp	Glu	Gly	Glu	
				670				675						680		
gag	acc	aga	cag	gat	ggt	gag	gat	ggc	tga	cttcaggctg	cggaactga					2720
Glu	Thr	Arg	Gln	Asp	Gly	Glu	Asp	Gly								
			685					690								

ES 2 375 865 T3

aggcaataat gttggctttt ggaaggggca agacgagaaa ctctgaagaa agctctgact 2780  
 ctcaggaagt tatctggaaa gatacctgga tgtttactgc cttggggacac tgtgggatct 2840  
 ccatgtttg actatgggac agagaattga ccctaactaa ctatgaacta tttatttctt 2900  
 cctcccctac ccctagttaa gtgccacaaa gactgtgtta tgtagtcagt acttttttct 2960  
 catgtatctt tctctagacc atttatatac gggtgaaatg aaagcctttt tgcattgtact 3020  
 tgatactcag tctgtaaact cagacttcgc tttttttgtg agactatcct ttcaatattt 3080  
 ttataaactt ttgtgtgtgc tgtggcaggg aacagttaac aaggagtta ttttagagggg 3140  
 tttttttcat tttttgtttt tcttgttttg ttttgttttg ttttgttctt cttgggtgtgc 3200  
 tttttggatg ggaccagaac ttaacatttt cctgaggact aggaagctca tcagacactg 3260  
 gaatgcagtg attottctaa tgatgggcaa ctgcaaggag aaactgttta catccttccc 3320  
 actacacagt tgctatgata tgtaacaagt cacacatgta tatatcacac aagtcttacc 3380  
 aattctgcgt cactaggaag ctatagcatg gtcgtgaaag ctctcctaact acttacttaa 3440  
 atagccatgg aagaaaatta tgcttgtccc ttctgactgg gttaagccat ctttcttaag 3500  
 attcctgaag tagaaatagc aattaagaaa ttaattcaag ttttgacggt taacatttag 3560  
 cagaaaaaca aaccattgaa taagctacta ggtgaaatgc aaaacaacca tcaatttttt 3620  
 taaactcaat aattttgtga aaaaaaaaaac caccacaaa cttttgggtg taaaagagaa 3680  
 cccttgttcc cttcctaaga aactgccttc cacaattaa gaatactcat agaaagaaaa 3740  
 taatcataaa tcatatttga ttaacatttc atttaagctt ttaaaatc aattttttaa 3800  
 atagctccca tttacccaa ataactagtt atgggtctat ttcttccatg attagaggag 3860  
 agagaacttg attcaagata ctgaaaaata gagctgggac tgagcctgtg aatgacagga 3920  
 atgatctatt accaggtgac tagtcggaaa ctacacagac gtgcaactgt ctgcatttgg 3980  
 gggctaaagt gtatatattc catttaaaat ggaatttgtt tgtatttggg gcagtcttca 4040  
 gtaaagcctt tctcctttct tttctccatt gaggacagtt ctgctcagca aaattgttga 4100  
 gtacctgttc tgggcaggtc ccacgctata tgcacaaagt taagaaaaac ttggtcttag 4160  
 cccttgggag ctgacagccc atgggcatta aggcaaagta gttccagtga tttaaaatac 4220  
 ggttccaaat acgctaaaac caacttgtgc caaccagatt tacagattgg aaatactgca 4280  
 gatgatgtga agttatcagt tggaggagct gtgattaagc tggataataa gagaacgtgc 4340  
 catctgtaa gcactcagaa ggcagccatc cctagatggt ggtttcatgt atattacact 4400  
 atctactact atccataaat gcaataatat gcatgttaac aacattaaaa acagcaaaca 4460  
 gcaatctaag tacagaaaag ctttttgtgt gtttaaaaa attgaagaa attcaggaag 4520



ES 2 375 865 T3

aaacgtgta ataacattg tactgttctt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4580  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4640  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4670

<210> 8  
 <211> 690  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 8  
 Met Gly Ser Ser Gly Leu Gly Lys Ala Ala Thr Leu Asp Glu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Cys Thr Cys Ile Glu Met Phe Asp Asp Asn Gly Glu Leu Asp Asn Ser  
 20 25 30  
 Tyr Leu Pro Arg Ile Val Leu Leu Met His Arg Trp Tyr Leu Ser Ser  
 35 40 45  
 Thr Glu Leu Ala Glu Lys Leu Leu Cys Met Tyr Arg Asn Ala Thr Gly  
 50 55 60  
 Glu Ser Cys Asn Glu Phe Arg Leu Lys Ile Cys Tyr Phe Met Arg Tyr  
 65 70 75 80  
 Trp Ile Leu Lys Phe Pro Ala Glu Phe Asn Leu Asp Leu Gly Leu Ile  
 85 90 95  
 Arg Met Thr Glu Glu Phe Arg Glu Val Ala Ser Gln Leu Gly Tyr Glu  
 100 105 110  
 Lys His Val Ser Leu Ile Asp Ile Ser Ser Ile Pro Ser Tyr Asp Trp  
 115 120 125  
 Met Arg Arg Val Thr Gln Arg Lys Lys Val Ser Lys Lys Gly Lys Ala  
 130 135 140  
 Cys Leu Leu Phe Asp His Leu Glu Pro Ile Glu Leu Ala Glu His Leu  
 145 150 155 160  
 Thr Phe Leu Glu His Lys Ser Phe Arg Arg Ile Ser Phe Thr Asp Tyr  
 165 170 175  
 Gln Ser Tyr Val Ile His Gly Cys Leu Glu Asn Asn Pro Thr Leu Glu  
 180 185 190

ES 2 375 865 T3

Arg Ser Ile Ala Leu Phe Asn Gly Ile Ser Lys Trp Val Gln Leu Met  
 195 200 205

Val Leu Ser Lys Pro Thr Pro Gln Gln Arg Ala Glu Val Ile Thr Lys  
 210 215 220

Phe Ile Asn Val Ala Lys Lys Leu Leu Gln Leu Lys Asn Phe Asn Thr  
 225 230 235 240

Leu Met Ala Val Val Gly Gly Leu Ser His Ser Ser Ile Ser Arg Leu  
 245 250 255

Lys Glu Thr His Ser His Leu Ser Ser Glu Val Thr Lys Asn Trp Asn  
 260 265 270

Glu Met Thr Glu Leu Val Ser Ser Asn Gly Asn Tyr Cys Asn Tyr Arg  
 275 280 285

Lys Ala Phe Ala Asp Cys Asp Gly Phe Lys Ile Pro Ile Leu Gly Val  
 290 295 300

His Leu Lys Asp Leu Ile Ala Val His Val Ile Phe Pro Asp Trp Thr  
 305 310 315 320

Glu Glu Asn Lys Val Asn Ile Val Lys Met His Gln Leu Ser Val Thr  
 325 330 335

Leu Ser Glu Leu Val Ser Leu Gln Asn Ala Ser His His Leu Glu Pro  
 340 345 350

Asn Met Asp Leu Ile Asn Leu Leu Thr Leu Ser Leu Asp Leu Tyr His  
 355 360 365

Thr Glu Asp Asp Ile Tyr Lys Leu Ser Leu Val Leu Glu Pro Arg Asn  
 370 375 380

Ser Lys Ser Gln Pro Thr Ser Pro Thr Thr Pro Asn Lys Pro Val Val  
 385 390 395 400

Pro Leu Glu Trp Ala Leu Gly Val Met Pro Lys Pro Asp Pro Thr Val  
 405 410 415

Ile Asn Lys His Ile Arg Lys Leu Val Glu Ser Val Phe Arg Asn Tyr  
 420 425 430

ES 2 375 865 T3

Asp His Asp His Asp Gly Tyr Ile Ser Gln Glu Asp Phe Glu Ser Ile  
 435 440 445

Ala Ala Asn Phe Pro Phe Leu Asp Ser Phe Cys Val Leu Asp Lys Asp  
 450 455 460

Gln Asp Gly Leu Ile Ser Lys Asp Glu Met Met Ala Tyr Phe Leu Arg  
 465 470 475 480

Ala Lys Ser Gln Leu His Cys Lys Met Gly Pro Gly Phe Ile His Asn  
 485 490 495

Phe Gln Glu Met Thr Tyr Leu Lys Pro Thr Phe Cys Glu His Cys Ala  
 500 505 510

Gly Phe Leu Trp Gly Ile Ile Lys Gln Gly Tyr Lys Cys Lys Asp Cys  
 515 520 525

Gly Ala Asn Cys His Lys Gln Cys Lys Asp Leu Leu Val Leu Ala Cys  
 530 535 540

Arg Arg Phe Ala Arg Ala Pro Ser Leu Ser Ser Gly His Gly Ser Leu  
 545 550 555 560

Pro Gly Ser Pro Ser Leu Pro Pro Ala Gln Asp Glu Val Phe Glu Phe  
 565 570 575

Pro Gly Val Thr Ala Gly His Arg Asp Leu Asp Ser Arg Ala Ile Thr  
 580 585 590

Leu Val Thr Gly Ser Ser Arg Lys Ile Ser Val Arg Leu Gln Arg Ala  
 595 600 605

Thr Thr Ser Gln Ala Thr Gln Thr Glu Pro Val Trp Ser Glu Ala Gly  
 610 615 620

Trp Gly Asp Ser Gly Ser His Thr Phe Pro Lys Met Lys Ser Lys Phe  
 625 630 635 640

His Asp Lys Ala Ala Lys Asp Lys Gly Phe Ala Lys Trp Glu Asn Glu  
 645 650 655

Lys Pro Arg Val His Ala Gly Val Asp Val Val Asp Arg Gly Thr Glu  
 660 665 670

Phe Glu Leu Asp Gln Asp Glu Gly Glu Glu Thr Arg Gln Asp Gly Glu

ES 2 375 865 T3

	675	680	685	
	Asp Gly			
	690			
	<210> 9			
	<211> 1617			
5	<212> DNA			
	<213> Homo sapiens			
	<220>			
	<221> CDS			
10	<222> (34).. (573)			
	<223> MCTBP-1			
	<400> 9			
	ctgggttcga acacggcacc cgcaactgcac atc atg gtg cag gcc tgg tat atg			54
		Met Val Gln Ala Trp Tyr Met		
		1 5		
	gac gac gcc ccg ggc gac ccg cgg caa ccc cac cgc ccc gac ccc ggc			102
	Asp Asp Ala Pro Gly Asp Pro Arg Gln Pro His Arg Pro Asp Pro Gly			
	10 15 20			
	cgc cca gtg ggc ctg gag cag ctg cgg cgg ctc ggg gtg ctc tac tgg			150
	Arg Pro Val Gly Leu Glu Gln Leu Arg Arg Leu Gly Val Leu Tyr Trp			
	25 30 35			
	aag ctg gat gct gac aaa tat gag aat gat cca gaa tta gaa aag atc			198
	Lys Leu Asp Ala Asp Lys Tyr Glu Asn Asp Pro Glu Leu Glu Lys Ile			
	40 45 50 55			
	cga aga gag agg aac tac tcc tgg atg gac atc ata acc ata tgc aaa			246
	Arg Arg Glu Arg Asn Tyr Ser Trp Met Asp Ile Ile Thr Ile Cys Lys			
	60 65 70			
	gat aaa cta cca aat tat gaa gaa aag att aag atg ttc tac gag gag			294
	Asp Lys Leu Pro Asn Tyr Glu Glu Lys Ile Lys Met Phe Tyr Glu Glu			
	75 80 85			
	cat ttg cac ttg gac gat gag atc cgc tac atc ctg gat ggc agt ggg			342
	His Leu His Leu Asp Asp Glu Ile Arg Tyr Ile Leu Asp Gly Ser Gly			
	90 95 100			
	tac ttc gac gtg agg gac aag gag gac cag tgg atc cgg atc ttc atg			390
	Tyr Phe Asp Val Arg Asp Lys Glu Asp Gln Trp Ile Arg Ile Phe Met			
	105 110 115			
	gag aag gga gac atg gtg acg ctc ccc gcg ggg atc tat cac cgc ttc			438
	Glu Lys Gly Asp Met Val Thr Leu Pro Ala Gly Ile Tyr His Arg Phe			
	120 125 130 135			
	acg gtg gac gag aag aac tac acg aag gcc atg cgg ctg ttt gtg gga			486
	Thr Val Asp Glu Lys Asn Tyr Thr Lys Ala Met Arg Leu Phe Val Gly			
	140 145 150			
	gaa ccg gtg tgg aca gcg tac aac cgg ccc gct gac cat ttt gaa gcc			534
	Glu Pro Val Trp Thr Ala Tyr Asn Arg Pro Ala Asp His Phe Glu Ala			

ES 2 375 865 T3

155	160	165	
cgc ggg cag tac gtg aaa ttt ctg gca cag acc gcc tag cagtgtgcc			583
Arg Gly Gln Tyr Val Lys Phe	Leu Ala Gln Thr Ala		
170	175		
tggaactaa cacgcgctc gtaaaggtcc ccaatgtaat gactgagcag aaaatcaatc			643
actttctctt tgctttttaga ggatagcctt gaggctaggt tatctttcct ttgtaagatt			703
atgtgatcag aatattttgt aatgaaagga tctagaaagc aacttggag tgtaaagagt			763
caccttcatt ttctgtaact caatcaagac tgggtgggtcc atggccctgt gttagttcat			823
gcattcagtt gagtcccaaa tgaaagtttc atctcccgaa atgcagttcc ttagatgcc			883
atctggacgt gatgccgcgc ctgccatgta agaaggtgca atcctagata acacagctag			943
ccagatagaa gacacttttt tctccaaaat gatgccttgg ggtggggagt ggtaggggga			1003
agagctccca ccctaagggg cacacactga gttgcttatg ccacttcctt gttcaaaata			1063
aagtaactgc cttaatctta tactcatggc ttggagttac cttattttca ggtatatgtg			1123
atattttgcc tggtttgta aaattgcccc atttagattc cttctataat tgttcttata			1183
gataagtaat ttatatatga gctgtgtag tattttttca gtgtgagatc tctggattct			1243
ttcacaatca agctgttgaa ttttaacaag agtattagta cataaatttt ctactcaaca			1303
attccgagat aggattatgc ctagtttgtc atatcacaga aaaactccaa gttaacttca			1363
tgttttgaa gggcaggtcg tttttaaagt atttcttttt ttaactggat gaaaaatctt			1423
catgttagga ttaattttct taatcacctc cacactgtac agaggaaact caagccttaa			1483
atgtttaagt aaactctgtc tcagttttag gattaaaata cccaccggtg gtgtgatgat			1543
gccatatacc gcagggcttg cttctgtcaa gtgtgactct atctcagtaa ttaaaataag			1603
tgctgatcta aaaa			1617

<210> 10  
 <211> 179  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 10

Met Val Gln Ala Trp Tyr Met Asp Asp Ala Pro Gly Asp Pro Arg Gln  
 1 5 10 15

Pro His Arg Pro Asp Pro Gly Arg Pro Val Gly Leu Glu Gln Leu Arg  
 20 25 30

Arg Leu Gly Val Leu Tyr Trp Lys Leu Asp Ala Asp Lys Tyr Glu Asn  
 35 40 45

Asp Pro Glu Leu Glu Lys Ile Arg Arg Glu Arg Asn Tyr Ser Trp Met  
 50 55 60

Asp Ile Ile Thr Ile Cys Lys Asp Lys Leu Pro Asn Tyr Glu Glu Lys  
 65 70 75 80

Ile Lys Met Phe Tyr Glu Glu His Leu His Leu Asp Asp Glu Ile Arg  
 85 90 95

Tyr Ile Leu Asp Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Val Arg Asp Lys Glu Asp  
 100 105 110

Gln Trp Ile Arg Ile Phe Met Glu Lys Gly Asp Met Val Thr Leu Pro  
 115 120 125

Ala Gly Ile Tyr His Arg Phe Thr Val Asp Glu Lys Asn Tyr Thr Lys  
 130 135 140

Ala Met Arg Leu Phe Val Gly Glu Pro Val Trp Thr Ala Tyr Asn Arg  
 145 150 155 160

Pro Ala Asp His Phe Glu Ala Arg Gly Gln Tyr Val Lys Phe Leu Ala  
 165 170 175

Gln Thr Ala

5 <210> 11  
 <211> 3425  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (277)..(2619)

ES 2 375 865 T3

<223> PTPN12

<400> 11

ggggagagggc ggctgcggct gcggctgcgg ctgctggcgg ggggtggggg ggaggaggaa	60
ccgggaaggg ggggcagggc gagcggagag ctagctgtgt tcctgaggcg cagccgccgc	120
ctagggcggg ggggaggagg agggagccgc ggggcttggc ggggtcggga gggagggacg	180
tgctggggga acgagctggg gaagacggag cgggctctgt gccgggcggg cgggcggcgg	240
gggggccagc gaccgcagcc ggggggacgc gggagg atg gag caa gtg gag atc	294
	Met Glu Gln Val Glu Ile
	1 5

5

ES 2 375 865 T3

ctg agg aaa ttc atc cag agg gtc cag gcc atg aag agt cct gac cac	342
Leu Arg Lys Phe Ile Gln Arg Val Gln Ala Met Lys Ser Pro Asp His	
10 15 20	
aat ggg gag gac aac ttc gcc cgg gac ttc atg cgg tta aga aga ttg	390
Asn Gly Glu Asp Asn Phe Ala Arg Asp Phe Met Arg Leu Arg Arg Leu	
25 30 35	
tct acc aaa tat aga aca gaa aag ata tat ccc aca gcc act gga gaa	438
Ser Thr Lys Tyr Arg Thr Glu Lys Ile Tyr Pro Thr Ala Thr Gly Glu	
40 45 50	
aaa gaa gaa aat gtt aaa aag aac aga tac aag gac ata ctg cca ttt	486
Lys Glu Glu Asn Val Lys Lys Asn Arg Tyr Lys Asp Ile Leu Pro Phe	
55 60 65 70	
gat cac agc cga gtt aaa ttg aca tta aag act cct tca caa gat tca	534
Asp His Ser Arg Val Lys Leu Thr Leu Lys Thr Pro Ser Gln Asp Ser	
75 80 85	
gac tat atc aat gca aat ttt ata aag ggc gtc tat ggg cca aaa gca	582
Asp Tyr Ile Asn Ala Asn Phe Ile Lys Gly Val Tyr Gly Pro Lys Ala	
90 95 100	
tat gta gca act caa gga cct tta gca aat aca gta ata gat ttt tgg	630
Tyr Val Ala Thr Gln Gly Pro Leu Ala Asn Thr Val Ile Asp Phe Trp	
105 110 115	
agg atg ata tgg gag tat aat gtt gtg atc att gta atg gcc tgc cga	678
Arg Met Ile Trp Glu Tyr Asn Val Val Ile Ile Val Met Ala Cys Arg	
120 125 130	
gaa ttt gag atg gga agg aaa aaa tgt gag cgc tat tgg cct ttg tat	726
Glu Phe Glu Met Gly Arg Lys Lys Cys Glu Arg Tyr Trp Pro Leu Tyr	
135 140 145 150	
gga gaa gac ccc ata acg ttt gca cca ttt aaa att tct tgt gag gat	774
Gly Glu Asp Pro Ile Thr Phe Ala Pro Phe Lys Ile Ser Cys Glu Asp	
155 160 165	
gaa caa gca aga aca gac tac ttc atc agg aca ctc tta ctt gaa ttt	822
Glu Gln Ala Arg Thr Asp Tyr Phe Ile Arg Thr Leu Leu Leu Glu Phe	
170 175 180	
caa aat gaa tct cgt agg ctg tat cag ttt cat tat gtg aac tgg cca	870
Gln Asn Glu Ser Arg Arg Leu Tyr Gln Phe His Tyr Val Asn Trp Pro	
185 190 195	
gac cat gat gtt cct tca tca ttt gat tct att ctg gac atg ata agc	918
Asp His Asp Val Pro Ser Ser Phe Asp Ser Ile Leu Asp Met Ile Ser	
200 205 210	
tta atg agg aaa tat caa gaa cat gaa gat gtt cct att tgt att cat	966
Leu Met Arg Lys Tyr Gln Glu His Glu Asp Val Pro Ile Cys Ile His	
215 220 225 230	
tgc agt gca ggc tgt gga aga aca ggt gcc att tgt gcc ata gat tat	1014
Cys Ser Ala Gly Cys Gly Arg Thr Gly Ala Ile Cys Ala Ile Asp Tyr	
235 240 245	
acg tgg aat tta cta aaa gct ggg aaa ata cca gag gaa ttt aat gta	1062



ES 2 375 865 T3

Thr	Trp	Asn	Leu	Leu	Lys	Ala	Gly	Lys	Ile	Pro	Glu	Glu	Phe	Asn	Val		
			250					255					260				
ttt	aat	tta	ata	caa	gaa	atg	aga	aca	caa	agg	cat	tct	gca	gta	caa		1110
Phe	Asn	Leu	Ile	Gln	Glu	Met	Arg	Thr	Gln	Arg	His	Ser	Ala	Val	Gln		
		265					270					275					
aca	aag	gag	caa	tat	gaa	ctt	gtt	cat	aga	gct	att	gcc	caa	ctg	ttt		1158
Thr	Lys	Glu	Gln	Tyr	Glu	Leu	Val	His	Arg	Ala	Ile	Ala	Gln	Leu	Phe		
	280					285					290						
gaa	aaa	cag	cta	caa	cta	tat	gaa	att	cat	gga	gct	cag	aaa	att	gct		1206
Glu	Lys	Gln	Leu	Gln	Leu	Tyr	Glu	Ile	His	Gly	Ala	Gln	Lys	Ile	Ala		
295					300					305					310		
gat	gga	gtg	aat	gaa	att	aac	act	gaa	aac	atg	atc	agc	tcc	ata	gag		1254
Asp	Gly	Val	Asn	Glu	Ile	Asn	Thr	Glu	Asn	Met	Ile	Ser	Ser	Ile	Glu		
			315						320					325			
cct	gaa	aaa	caa	gat	tct	cct	cct	cca	aaa	cca	cca	agg	acc	cgc	agt		1302
Pro	Glu	Lys	Gln	Asp	Ser	Pro	Pro	Pro	Lys	Pro	Pro	Arg	Thr	Arg	Ser		
			330					335					340				
tgc	ctt	ggt	gaa	ggg	gat	gct	aaa	gaa	gaa	ata	ctg	cag	cca	ccg	gaa		1350
Cys	Leu	Val	Glu	Gly	Asp	Ala	Lys	Glu	Glu	Ile	Leu	Gln	Pro	Pro	Glu		
		345					350					355					
cct	cat	cca	gtg	cca	ccc	atc	ttg	aca	cct	tct	ccc	cct	tca	gct	ttt		1398
Pro	His	Pro	Val	Pro	Pro	Ile	Leu	Thr	Pro	Ser	Pro	Pro	Ser	Ala	Phe		
	360					365					370						
cca	aca	gtc	act	act	gtg	tgg	cag	gac	aat	gat	aga	tac	cat	cca	aag		1446
Pro	Thr	Val	Thr	Thr	Val	Trp	Gln	Asp	Asn	Asp	Arg	Tyr	His	Pro	Lys		
375					380					385					390		
cca	gtg	ttg	cat	atg	ggt	tca	tca	gaa	caa	cat	tca	gca	gac	ctc	aac		1494
Pro	Val	Leu	His	Met	Val	Ser	Ser	Glu	Gln	His	Ser	Ala	Asp	Leu	Asn		
				395					400					405			
aga	aac	tat	agt	aaa	tca	aca	gaa	ctt	cca	ggg	aaa	aat	gaa	tca	aca		1542
Arg	Asn	Tyr	Ser	Lys	Ser	Thr	Glu	Leu	Pro	Gly	Lys	Asn	Glu	Ser	Thr		
			410					415					420				
att	gaa	cag	ata	gat	aaa	aaa	ttg	gaa	cga	aat	tta	agt	ttt	gag	att		1590
Ile	Glu	Gln	Ile	Asp	Lys	Lys	Leu	Glu	Arg	Asn	Leu	Ser	Phe	Glu	Ile		
		425					430						435				
aag	aag	gtc	cct	ctc	caa	gag	gga	cca	aaa	agt	ttt	gat	ggg	aac	aca		1638
Lys	Lys	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Ser	Phe	Asp	Gly	Asn	Thr		
	440					445					450						
ctt	ttg	aat	agg	gga	cat	gca	att	aaa	att	aaa	tct	gct	tca	cct	tgt		1686
Leu	Leu	Asn	Arg	Gly	His	Ala	Ile	Lys	Ile	Lys	Ser	Ala	Ser	Pro	Cys		
455					460					465					470		
ata	gct	gat	aaa	atc	tct	aag	cca	cag	gaa	tta	agt	tca	gat	cta	aat		1734
Ile	Ala	Asp	Lys	Ile	Ser	Lys	Pro	Gln	Glu	Leu	Ser	Ser	Asp	Leu	Asn		
				475					480					485			
gtc	ggt	gat	act	tcc	cag	aat	tct	tgt	gtg	gac	tgc	agt	gta	aca	caa		1782
Val	Gly	Asp	Thr	Ser	Gln	Asn	Ser	Cys	Val	Asp	Cys	Ser	Val	Thr	Gln		

ES 2 375 865 T3

490					495					500						
tca	aac	aaa	ggt	tca	ggt	act	cca	cca	gaa	gaa	tcc	cag	aat	tca	gac	1830
Ser	Asn	Lys	Val	Ser	Val	Thr	Pro	Pro	Glu	Glu	Ser	Gln	Asn	Ser	Asp	
		505					510					515				
aca	cct	cca	agg	cca	gac	cgc	ttg	cct	ctt	gat	gag	aaa	gga	cat	gta	1878
Thr	Pro	Pro	Arg	Pro	Asp	Arg	Leu	Pro	Leu	Asp	Glu	Lys	Gly	His	Val	
	520					525					530					
acg	tgg	tca	ttt	cat	gga	cct	gaa	aat	gcc	ata	ccc	ata	cct	gat	tta	1926
Thr	Trp	Ser	Phe	His	Gly	Pro	Glu	Asn	Ala	Ile	Pro	Ile	Pro	Asp	Leu	
535					540					545					550	
tct	gaa	ggc	aat	tcc	tca	gat	atc	aac	tat	caa	act	agg	aaa	act	gtg	1974
Ser	Glu	Gly	Asn	Ser	Ser	Asp	Ile	Asn	Tyr	Gln	Thr	Arg	Lys	Thr	Val	
				555					560						565	
agt	tta	aca	cca	agt	cct	aca	aca	caa	ggt	gaa	aca	cct	gat	ctt	gtg	2022
Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Pro	Thr	Thr	Gln	Val	Glu	Thr	Pro	Asp	Leu	Val	
			570					575						580		
gat	cat	gat	aac	act	tca	cca	ctc	ttc	aga	aca	ccc	ctc	agt	ttt	act	2070
Asp	His	Asp	Asn	Thr	Ser	Pro	Leu	Phe	Arg	Thr	Pro	Leu	Ser	Phe	Thr	
		585					590					595				
aat	cca	ctt	cac	tct	gat	gac	tca	gac	tca	gat	gaa	aga	aac	tct	gat	2118
Asn	Pro	Leu	His	Ser	Asp	Asp	Ser	Asp	Ser	Asp	Glu	Arg	Asn	Ser	Asp	
	600					605					610					
ggt	gct	gtg	acc	cag	aat	aaa	act	aat	att	tca	aca	gca	agt	gcc	aca	2166
Gly	Ala	Val	Thr	Gln	Asn	Lys	Thr	Asn	Ile	Ser	Thr	Ala	Ser	Ala	Thr	
615					620					625					630	
ggt	tct	gct	gcc	act	agt	act	gaa	agc	att	tct	act	agg	aaa	gta	ttg	2214
Val	Ser	Ala	Ala	Thr	Ser	Thr	Glu	Ser	Ile	Ser	Thr	Arg	Lys	Val	Leu	
				635					640						645	
cca	atg	tcc	att	gct	aga	cat	aat	ata	gca	gga	aca	aca	cat	tca	ggt	2262
Pro	Met	Ser	Ile	Ala	Arg	His	Asn	Ile	Ala	Gly	Thr	Thr	His	Ser	Gly	
			650					655						660		
gct	gaa	aaa	gat	ggt	gat	ggt	agt	gaa	gat	tca	cct	cct	ccc	cta	cct	2310
Ala	Glu	Lys	Asp	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Ser	Pro	Pro	Pro	Leu	Pro	
		665					670					675				
gaa	aga	act	cct	gaa	tcg	ttt	gtg	tta	gca	agt	gaa	cat	aat	aca	cct	2358
Glu	Arg	Thr	Pro	Glu	Ser	Phe	Val	Leu	Ala	Ser	Glu	His	Asn	Thr	Pro	
	680					685					690					
gta	aga	tcg	gaa	tgg	agt	gaa	ctt	caa	agt	cag	gaa	cga	tct	gaa	caa	2406
Val	Arg	Ser	Glu	Trp	Ser	Glu	Leu	Gln	Ser	Gln	Glu	Arg	Ser	Glu	Gln	
695					700					705					710	
aaa	aag	tct	gaa	ggc	ttg	ata	acc	tct	gaa	aat	gag	aaa	tgt	gat	cat	2454
Lys	Lys	Ser	Glu	Gly	Leu	Ile	Thr	Ser	Glu	Asn	Glu	Lys	Cys	Asp	His	
				715					720					725		
cca	gcg	gga	ggt	att	cac	tat	gaa	atg	tgc	ata	gaa	tgt	cca	cct	act	2502
Pro	Ala	Gly	Gly	Ile	His	Tyr	Glu	Met	Cys	Ile	Glu	Cys	Pro	Pro	Thr	
			730					735						740		

ES 2 375 865 T3

ttc agt gac aag aga gaa caa ata tca gaa aat cca aca gaa gcc aca	2550
Phe Ser Asp Lys Arg Glu Gln Ile Ser Glu Asn Pro Thr Glu Ala Thr	
745 750 755	
gat att ggt ttt ggt aat cga tgt gga aaa ccc aaa gga cca aga gat	2598
Asp Ile Gly Phe Gly Asn Arg Cys Gly Lys Pro Lys Gly Pro Arg Asp	
760 765 770	
cca cct tca gaa tgg aca tga ttcagggagc tagaagacac tttaagttat	2649
Pro Pro Ser Glu Trp Thr	
775 780	
actggaaaat tcaggtgcca ctgaaagcca gatttatagt attccatcctt taatatgtgg	2709
gactaacagc agtgtagatt gttaccttaa tattttttgc tgggaccatc tacctgcctt	2769
atactacact taggaaaaag tattacatat ggtttatttt gaaacttcaa gtattattgc	2829
cttaatgtct cttaaccttg ttacacgctg cttgtagaca tgттаатата gтаааасстт	2889
tatgatatat tgagtttaag gactactcct tttctgtttt atcatgtatg cattattttg	2949
tatatgtaca gggcaagtag gtatataatt tgataaagtt gcaattgaaa tattattaac	3009
agaagatgta agaaatttct gcatggctca aatccttggt tactttattt gtaaattatt	3069
tgccctggag ttttagaaaa tagtttctga attttaaact tgctggattc atgcagccag	3129
ctttgcaggt tatcagagat caaagattgt aataataatt ttgtaaattg taagcaaaaa	3189
gttattttta tattatatac agtctaattg ttcacacctaa ttgttcctgt tttcatctag	3249
tcagagattc agtaagtgcc ttggaacaat attgaattct cttagcttgt gtgtgtttct	3309
ttaatatttg aactcaagtg ggattagaag actatcaaaa tacatgtatg tttcaggata	3369
tttgacctgt cattaaaaaa aacaaacagt tttacagtgc caaaaaaaaa aaaaaa	3425

<210> 12  
 <211> 780  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 12

ES 2 375 865 T3

Met Glu Gln Val Glu Ile Leu Arg Lys Phe Ile Gln Arg Val Gln Ala  
1 5 10 15

Met Lys Ser Pro Asp His Asn Gly Glu Asp Asn Phe Ala Arg Asp Phe  
20 25 30

Met Arg Leu Arg Arg Leu Ser Thr Lys Tyr Arg Thr Glu Lys Ile Tyr  
35 40 45

Pro Thr Ala Thr Gly Glu Lys Glu Glu Asn Val Lys Lys Asn Arg Tyr  
50 55 60

ES 2 375 865 T3

Lys Asp Ile Leu Pro Phe Asp His Ser Arg Val Lys Leu Thr Leu Lys  
 65 70 75 80  
 Thr Pro Ser Gln Asp Ser Asp Tyr Ile Asn Ala Asn Phe Ile Lys Gly  
 85 90 95  
 Val Tyr Gly Pro Lys Ala Tyr Val Ala Thr Gln Gly Pro Leu Ala Asn  
 100 105 110  
 Thr Val Ile Asp Phe Trp Arg Met Ile Trp Glu Tyr Asn Val Val Ile  
 115 120 125  
 Ile Val Met Ala Cys Arg Glu Phe Glu Met Gly Arg Lys Lys Cys Glu  
 130 135 140  
 Arg Tyr Trp Pro Leu Tyr Gly Glu Asp Pro Ile Thr Phe Ala Pro Phe  
 145 150 155 160  
 Lys Ile Ser Cys Glu Asp Glu Gln Ala Arg Thr Asp Tyr Phe Ile Arg  
 165 170 175  
 Thr Leu Leu Leu Glu Phe Gln Asn Glu Ser Arg Arg Leu Tyr Gln Phe  
 180 185 190  
 His Tyr Val Asn Trp Pro Asp His Asp Val Pro Ser Ser Phe Asp Ser  
 195 200 205  
 Ile Leu Asp Met Ile Ser Leu Met Arg Lys Tyr Gln Glu His Glu Asp  
 210 215 220  
 Val Pro Ile Cys Ile His Cys Ser Ala Gly Cys Gly Arg Thr Gly Ala  
 225 230 235 240  
 Ile Cys Ala Ile Asp Tyr Thr Trp Asn Leu Leu Lys Ala Gly Lys Ile  
 245 250 255  
 Pro Glu Glu Phe Asn Val Phe Asn Leu Ile Gln Glu Met Arg Thr Gln  
 260 265 270  
 Arg His Ser Ala Val Gln Thr Lys Glu Gln Tyr Glu Leu Val His Arg  
 275 280 285  
 Ala Ile Ala Gln Leu Phe Glu Lys Gln Leu Gln Leu Tyr Glu Ile His  
 290 295 300

ES 2 375 865 T3

Gly Ala Gln Lys Ile Ala Asp Gly Val Asn Glu Ile Asn Thr Glu Asn  
305 310 315 320

Met Ile Ser Ser Ile Glu Pro Glu Lys Gln Asp Ser Pro Pro Pro Lys  
325 330 335

Pro Pro Arg Thr Arg Ser Cys Leu Val Glu Gly Asp Ala Lys Glu Glu  
340 345 350

Ile Leu Gln Pro Pro Glu Pro His Pro Val Pro Pro Ile Leu Thr Pro  
355 360 365

Ser Pro Pro Ser Ala Phe Pro Thr Val Thr Thr Val Trp Gln Asp Asn  
370 375 380

Asp Arg Tyr His Pro Lys Pro Val Leu His Met Val Ser Ser Glu Gln  
385 390 395 400

His Ser Ala Asp Leu Asn Arg Asn Tyr Ser Lys Ser Thr Glu Leu Pro  
405 410 415

Gly Lys Asn Glu Ser Thr Ile Glu Gln Ile Asp Lys Lys Leu Glu Arg  
420 425 430

Asn Leu Ser Phe Glu Ile Lys Lys Val Pro Leu Gln Glu Gly Pro Lys  
435 440 445

Ser Phe Asp Gly Asn Thr Leu Leu Asn Arg Gly His Ala Ile Lys Ile  
450 455 460

Lys Ser Ala Ser Pro Cys Ile Ala Asp Lys Ile Ser Lys Pro Gln Glu  
465 470 475 480

Leu Ser Ser Asp Leu Asn Val Gly Asp Thr Ser Gln Asn Ser Cys Val  
485 490 495

Asp Cys Ser Val Thr Gln Ser Asn Lys Val Ser Val Thr Pro Pro Glu  
500 505 510

Glu Ser Gln Asn Ser Asp Thr Pro Pro Arg Pro Asp Arg Leu Pro Leu  
515 520 525

Asp Glu Lys Gly His Val Thr Trp Ser Phe His Gly Pro Glu Asn Ala  
530 535 540

ES 2 375 865 T3

Ile Pro Ile Pro Asp Leu Ser Glu Gly Asn Ser Ser Asp Ile Asn Tyr  
545 550 555 560

Gln Thr Arg Lys Thr Val Ser Leu Thr Pro Ser Pro Thr Thr Gln Val  
565 570 575

Glu Thr Pro Asp Leu Val Asp His Asp Asn Thr Ser Pro Leu Phe Arg  
580 585 590

Thr Pro Leu Ser Phe Thr Asn Pro Leu His Ser Asp Asp Ser Asp Ser  
595 600 605

Asp Glu Arg Asn Ser Asp Gly Ala Val Thr Gln Asn Lys Thr Asn Ile  
610 615 620

Ser Thr Ala Ser Ala Thr Val Ser Ala Ala Thr Ser Thr Glu Ser Ile  
625 630 635 640

Ser Thr Arg Lys Val Leu Pro Met Ser Ile Ala Arg His Asn Ile Ala  
645 650 655

Gly Thr Thr His Ser Gly Ala Glu Lys Asp Val Asp Val Ser Glu Asp  
660 665 670

Ser Pro Pro Pro Leu Pro Glu Arg Thr Pro Glu Ser Phe Val Leu Ala  
675 680 685

Ser Glu His Asn Thr Pro Val Arg Ser Glu Trp Ser Glu Leu Gln Ser  
690 695 700

Gln Glu Arg Ser Glu Gln Lys Lys Ser Glu Gly Leu Ile Thr Ser Glu  
705 710 715 720

Asn Glu Lys Cys Asp His Pro Ala Gly Gly Ile His Tyr Glu Met Cys  
725 730 735

Ile Glu Cys Pro Pro Thr Phe Ser Asp Lys Arg Glu Gln Ile Ser Glu  
740 745 750

Asn Pro Thr Glu Ala Thr Asp Ile Gly Phe Gly Asn Arg Cys Gly Lys  
755 760 765

Pro Lys Gly Pro Arg Asp Pro Pro Ser Glu Trp Thr  
770 775 780

ES 2 375 865 T3

<210> 13  
 <211> 730  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (9) .. (629)  
 <223> MRLP22

10

<400> 13  
 ggggaaag atg gcg gcg gca gta ctg gga cag ttg ggt gcg tta tgg ata 50  
 Met Ala Ala Ala Val Leu Gly Gln Leu Gly Ala Leu Trp Ile  
 1 5 10  
  
 cat aac ctg agg agc cgg ggg aag ctg gcc ttg ggt gtt tta cct caa 98  
 His Asn Leu Arg Ser Arg Gly Lys Leu Ala Leu Gly Val Leu Pro Gln  
 15 20 25 30  
  
 tca tat atc cac aca agt gct tct ctt gac att tct cga aaa tgg gag 146  
 Ser Tyr Ile His Thr Ser Ala Ser Leu Asp Ile Ser Arg Lys Trp Glu  
 35 40 45  
  
 aag aag aat aaa att gtt tat cct cca caa ctg cct gga gaa cct cgg 194  
 Lys Lys Asn Lys Ile Val Tyr Pro Pro Gln Leu Pro Gly Glu Pro Arg  
 50 55 60  
  
 aga cca gca gaa atc tac cac tgt cga aga caa ata aaa tat agc aaa 242  
 Arg Pro Ala Glu Ile Tyr His Cys Arg Arg Gln Ile Lys Tyr Ser Lys  
 65 70 75  
  
 gac aag atg tgg tat ttg gca aaa ttg ata cga gga atg tct att gac 290  
 Asp Lys Met Trp Tyr Leu Ala Lys Leu Ile Arg Gly Met Ser Ile Asp  
 80 85 90  
  
 cag gct ttg gct cag ttg gaa ttc aat gac aaa aaa ggg gcc aaa ata 338  
 Gln Ala Leu Ala Gln Leu Glu Phe Asn Asp Lys Lys Gly Ala Lys Ile  
 95 100 105 110  
  
 att aaa gag gtt ctc tta gaa gca caa gat atg gca gtg aga gac cat 386  
 Ile Lys Glu Val Leu Leu Glu Ala Gln Asp Met Ala Val Arg Asp His  
 115 120 125  
  
 aac gtg gaa ttc agg tcc aat tta tat ata gct gag tcc acc tca gga 434  
 Asn Val Glu Phe Arg Ser Asn Leu Tyr Ile Ala Glu Ser Thr Ser Gly  
 130 135 140  
  
 cga ggc cag tgc ctg aaa cgc atc cgc tac cat ggc aga ggt cgc ttt 482  
 Arg Gly Gln Cys Leu Lys Arg Ile Arg Tyr His Gly Arg Gly Arg Phe  
 145 150 155  
  
 ggg atc atg gag aag gtt tat tgc cat tat ttt gtg aag ttg gtg gaa 530  
 Gly Ile Met Glu Lys Val Tyr Cys His Tyr Phe Val Lys Leu Val Glu  
 160 165 170  
  
 ggg ccc cca cct cca cct gag cca cca aag acg gca gtt gcc cat gcc 578  
 Gly Pro Pro Pro Pro Pro Glu Pro Pro Lys Thr Ala Val Ala His Ala  
 175 180 185 190  
  
 aaa gag tat att cag cag ctt cgc agc cgg acc atc gtt cac act cta 626  
 Lys Glu Tyr Ile Gln Gln Leu Arg Ser Arg Thr Ile Val His Thr Leu



ES 2 375 865 T3

195 200 205

tga tgaggagatt cagactccac agtgtatata ttttgccatt tattttctaa 679  
 aaataaacia aaattgaagg ctaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 730

5

<210> 14  
 <211> 206  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 14

Met Ala Ala Ala Val Leu Gly Gln Leu Gly Ala Leu Trp Ile His Asn  
 1 5 10 15  
 Leu Arg Ser Arg Gly Lys Leu Ala Leu Gly Val Leu Pro Gln Ser Tyr  
 20 25 30  
 Ile His Thr Ser Ala Ser Leu Asp Ile Ser Arg Lys Trp Glu Lys Lys  
 35 40 45  
 Asn Lys Ile Val Tyr Pro Pro Gln Leu Pro Gly Glu Pro Arg Arg Pro  
 50 55 60  
 Ala Glu Ile Tyr His Cys Arg Arg Gln Ile Lys Tyr Ser Lys Asp Lys  
 65 70 75 80  
 Met Trp Tyr Leu Ala Lys Leu Ile Arg Gly Met Ser Ile Asp Gln Ala  
 85 90 95  
 Leu Ala Gln Leu Glu Phe Asn Asp Lys Lys Gly Ala Lys Ile Ile Lys  
 100 105 110  
 Glu Val Leu Leu Glu Ala Gln Asp Met Ala Val Arg Asp His Asn Val  
 115 120 125  
 Glu Phe Arg Ser Asn Leu Tyr Ile Ala Glu Ser Thr Ser Gly Arg Gly  
 130 135 140  
 Gln Cys Leu Lys Arg Ile Arg Tyr His Gly Arg Gly Arg Phe Gly Ile  
 145 150 155 160  
 Met Glu Lys Val Tyr Cys His Tyr Phe Val Lys Leu Val Glu Gly Pro  
 165 170 175  
 Pro Pro Pro Pro Glu Pro Pro Lys Thr Ala Val Ala His Ala Lys Glu  
 180 185 190  
 Tyr Ile Gln Gln Leu Arg Ser Arg Thr Ile Val His Thr Leu  
 195 200 205

10

ES 2 375 865 T3

<210> 15  
 <211> 500  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (29) .. (238)

10

<400> 15  
 tccgccagac cgccgccgcg ccgccatc atg gac acc agc cgt gtg cag cct 52  
 Met Asp Thr Ser Arg Val Gln Pro  
 1 5

atc aag ctg gcc agg gtc acc aag gtc ctg ggc agg acc ggt tct cag 100  
 Ile Lys Leu Ala Arg Val Thr Lys Val Leu Gly Arg Thr Gly Ser Gln  
 10 15 20

gga cag tgc acg cag gtg cgc gtg gaa ttc atg gac gac acg agc cga 148  
 Gly Gln Cys Thr Gln Val Arg Val Glu Phe Met Asp Asp Thr Ser Arg  
 25 30 35 40

tcc atc atc cgc aat gta aaa ggc ccc gtg cgc gag ggc gac gtg ctc 196  
 Ser Ile Ile Arg Asn Val Lys Gly Pro Val Arg Glu Gly Asp Val Leu  
 45 50 55

acc ctt ttg gag tca gag cga gaa gcc cgg agg ttg cgc tga 238  
 Thr Leu Leu Glu Ser Glu Arg Glu Ala Arg Arg Leu Arg  
 60 65

gcttggctgc tcgctgggtc ttggatgtcg ggttcgacca cttggccgat gggaatggtc 298

tgtcacaatc tgctcctttt ttttgtccgc cacacgtaac tgagatgctc ctttaaataa 358

agcgtttgtg tttcaagtta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 418

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 478

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 500

<210> 16  
 <211> 69  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 16  
 Met Asp Thr Ser Arg Val Gln Pro Ile Lys Leu Ala Arg Val Thr Lys  
 1 5 10 15

Val Leu Gly Arg Thr Gly Ser Gln Gly Gln Cys Thr Gln Val Arg Val  
 20 25 30

20

Glu Phe Met Asp Asp Thr Ser Arg Ser Ile Ile Arg Asn Val Lys Gly  
 35 40 45

Pro Val Arg Glu Gly Asp Val Leu Thr Leu Leu Glu Ser Glu Arg Glu  
 50 55 60

Ala Arg Arg Leu Arg  
 65

5 <210> 17  
 <211> 2128  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (118) .. (1407)  
 <223> AADAT

<400> 17  
 gggctagcct ctgggccggc gcctaggccg gccaacgcgg acgcccgggtt gcggtgattc 60

ccagcggcga gtcctcaacc actgaagaag aagcttgatg cttggctgtc agaagac 117

atg aat tac gca cgg ttc atc acg gca gcg agc gca gcc aga aac cct 165  
 Met Asn Tyr Ala Arg Phe Ile Thr Ala Ala Ser Ala Ala Arg Asn Pro  
 1 5 10 15

tct ccc atc cgg acc atg agt gag aaa cgg gct gac ata ttg agc aga 213  
 Ser Pro Ile Arg Thr Met Ser Glu Lys Arg Ala Asp Ile Leu Ser Arg  
 20 25 30

gga cca aaa tcg atg atc tcc ttg gct ggt ggc tta cca aat cca aac 261  
 Gly Pro Lys Ser Met Ile Ser Leu Ala Gly Gly Leu Pro Asn Pro Asn  
 35 40 45

atg ttt cct ttt aag act gcc gta atc act gta gaa aat gga aag acc 309  
 Met Phe Pro Phe Lys Thr Ala Val Ile Thr Val Glu Asn Gly Lys Thr  
 50 55 60

atc caa ttt gga gaa gag atg atg aag aga gca ctt cag tat tct ccg 357  
 Ile Gln Phe Gly Glu Glu Met Met Lys Arg Ala Leu Gln Tyr Ser Pro  
 65 70 75 80

agt gct gga att cca gag ctt ttg tcc tgg cta aaa cag tta caa ata 405  
 Ser Ala Gly Ile Pro Glu Leu Leu Ser Trp Leu Lys Gln Leu Gln Ile  
 85 90 95

aaa ttg cat aat cct cct acc atc cat tac caa ccc agt caa gga caa 453  
 Lys Leu His Asn Pro Pro Thr Ile His Tyr Gln Pro Ser Gln Gly Gln  
 100 105 110

atg gat cta tgt gtc aca tct ggc agc caa caa ggt ctt tgt aag gtg 501  
 Met Asp Leu Cys Val Thr Ser Gly Ser Gln Gln Gly Leu Cys Lys Val  
 115 120 125

ES 2 375 865 T3

ttt gaa atg atc att aat cct gga gat aat gtc ctc cta gat gaa cct Phe Glu Met Ile Ile Asn Pro Gly Asp Asn Val Leu Leu Asp Glu Pro 130 135 140	549
gct tat tca gga act ctt caa agt ctg cac cca ctg ggc tgc aac att Ala Tyr Ser Gly Thr Leu Gln Ser Leu His Pro Leu Gly Cys Asn Ile 145 150 155 160	597
att aat gtt gcc agt gat gaa agt ggg att gtt cca gat tcc cta aga Ile Asn Val Ala Ser Asp Glu Ser Gly Ile Val Pro Asp Ser Leu Arg 165 170 175	645
gac ata ctt tcc aga tgg aaa cca gaa gat gca aag aat ccc cag aaa Asp Ile Leu Ser Arg Trp Lys Pro Glu Asp Ala Lys Asn Pro Gln Lys 180 185 190	693
aac acc ccc aaa ttt ctt tat act gtt cca aat ggc aac aac cct act Asn Thr Pro Lys Phe Leu Tyr Thr Val Pro Asn Gly Asn Asn Pro Thr 195 200 205	741
gga aac tca tta acc agt gaa cgc aaa aag gaa atc tat gag ctt gca Gly Asn Ser Leu Thr Ser Glu Arg Lys Lys Glu Ile Tyr Glu Leu Ala 210 215 220	789
aga aaa tat gat ttc ctc ata ata gaa gat gat cct tac tat ttt ctc Arg Lys Tyr Asp Phe Leu Ile Ile Glu Asp Asp Pro Tyr Tyr Phe Leu 225 230 235 240	837
cag ttt aac aag ttc agg gta cca aca ttt ctt tcc atg gat gtt gat Gln Phe Asn Lys Phe Arg Val Pro Thr Phe Leu Ser Met Asp Val Asp 245 250 255	885
gga cgt gtc atc aga gct gac tct ttt tca aaa atc att tcc tct ggg Gly Arg Val Ile Arg Ala Asp Ser Phe Ser Lys Ile Ile Ser Ser Gly 260 265 270	933
ttg aga ata gga ttt tta act ggt cca aaa ccc tta ata gag aga gtt Leu Arg Ile Gly Phe Leu Thr Gly Pro Lys Pro Leu Ile Glu Arg Val 275 280 285	981
att tta cac ata caa gtt tca aca ttg cac ccc agc act ttt aac cag Ile Leu His Ile Gln Val Ser Thr Leu His Pro Ser Thr Phe Asn Gln 290 295 300	1029
ctc atg ata tca cag ctt cta cac gaa tgg gga gaa gaa ggt ttc atg Leu Met Ile Ser Gln Leu Leu His Glu Trp Gly Glu Glu Gly Phe Met 305 310 315 320	1077
gct cat gta gac agg gtt att gat ttc tat agt aac cag aag gat gca Ala His Val Asp Arg Val Ile Asp Phe Tyr Ser Asn Gln Lys Asp Ala 325 330 335	1125
ata ctg gca gct gca gac aag tgg tta act ggt ttg gca gaa tgg cat Ile Leu Ala Ala Ala Asp Lys Trp Leu Thr Gly Leu Ala Glu Trp His 340 345 350	1173
gtt cct gct gct gga atg ttt tta tgg att aaa gtt aaa ggc att aat Val Pro Ala Ala Gly Met Phe Leu Trp Ile Lys Val Lys Gly Ile Asn 355 360 365	1221
gat gta aaa gaa ctg att gaa gaa aag gcc gtt aag atg ggg gta tta	1269

ES 2 375 865 T3

Asp Val Lys Glu Leu Ile Glu Glu Lys Ala Val Lys Met Gly Val Leu  
 370 375 380

atg ctc cct gga aat gct ttc tac gtc gat agc tca gct cct agc cct 1317  
 Met Leu Pro Gly Asn Ala Phe Tyr Val Asp Ser Ser Ala Pro Ser Pro  
 385 390 395 400

tac ttg aga gca tcc ttc tct tca gct tct cca gaa cag atg gat gtg 1365  
 Tyr Leu Arg Ala Ser Phe Ser Ser Ala Ser Pro Glu Gln Met Asp Val  
 405 410 415

gcc ttc cag gta tta gca caa ctt ata aaa gaa tct tta tga 1407  
 Ala Phe Gln Val Leu Ala Gln Leu Ile Lys Glu Ser Leu  
 420 425

agaaattaa ctaggttggg catggtggct cacacctata atcccagcac tttgggaggc 1467

agaggagggg ggatcacttg aaccaggaa ttcaaggctg cagtaagcta cgatcacacc 1527

actgcactct ggctgcatg cactctggcc tgcattggcag aacaagacct tgtctctaaa 1587

aaaagagaaa gaaatcaaac taatcatgct gctcatggat tttccaata aatttcttgt 1647

tttggcagga agaatgaac actggtatta gacttaaaga ttaaatttcc tcaaactgt 1707

cctatctgta gtagttcaac tagacacctt ttaaagtgcc tctaaattca tcagatggcc 1767

aaactgtatt tataatccac ttaggcattt tgaaaaactt tcaacctgta aaaagttact 1827

tttatcttgg atttattatg aagaactttg tagttgcttt gtaatttccc ataaattgtc 1887

tttgaaacta acattttaca ctgaattatt ttgagatttt aaagaagtaa ttaagtgcaa 1947

aatggtatat aatgtgtact ttttctactt ttaggaaaat ttaatgagag cttattgcaa 2007

aaattggtat aatttgggtca ttataagtga cttttagtaa aagtaccata aaccttatgt 2067

tatgccacag aaattccttt aaaataaaat tcttaaacta aacataaaaa aaaaaaaaaa 2127

a 2128

<210> 18  
 <211> 429  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 18

Met Asn Tyr Ala Arg Phe Ile Thr Ala Ala Ser Ala Ala Arg Asn Pro  
 1 5 10 15

Ser Pro Ile Arg Thr Met Ser Glu Lys Arg Ala Asp Ile Leu Ser Arg  
 20 25 30

Gly Pro Lys Ser Met Ile Ser Leu Ala Gly Gly Leu Pro Asn Pro Asn  
 35 40 45

ES 2 375 865 T3

Met Phe Pro Phe Lys Thr Ala Val Ile Thr Val Glu Asn Gly Lys Thr  
50 55 60

Ile Gln Phe Gly Glu Glu Met Met Lys Arg Ala Leu Gln Tyr Ser Pro  
65 70 75 80

Ser Ala Gly Ile Pro Glu Leu Leu Ser Trp Leu Lys Gln Leu Gln Ile  
85 90 95

Lys Leu His Asn Pro Pro Thr Ile His Tyr Gln Pro Ser Gln Gly Gln  
100 105 110

Met Asp Leu Cys Val Thr Ser Gly Ser Gln Gln Gly Leu Cys Lys Val  
115 120 125

Phe Glu Met Ile Ile Asn Pro Gly Asp Asn Val Leu Leu Asp Glu Pro  
130 135 140

Ala Tyr Ser Gly Thr Leu Gln Ser Leu His Pro Leu Gly Cys Asn Ile  
145 150 155 160

Ile Asn Val Ala Ser Asp Glu Ser Gly Ile Val Pro Asp Ser Leu Arg  
165 170 175

Asp Ile Leu Ser Arg Trp Lys Pro Glu Asp Ala Lys Asn Pro Gln Lys  
180 185 190

Asn Thr Pro Lys Phe Leu Tyr Thr Val Pro Asn Gly Asn Asn Pro Thr  
195 200 205

Gly Asn Ser Leu Thr Ser Glu Arg Lys Lys Glu Ile Tyr Glu Leu Ala  
210 215 220

Arg Lys Tyr Asp Phe Leu Ile Ile Glu Asp Asp Pro Tyr Tyr Phe Leu  
225 230 235 240

Gln Phe Asn Lys Phe Arg Val Pro Thr Phe Leu Ser Met Asp Val Asp  
245 250 255

Gly Arg Val Ile Arg Ala Asp Ser Phe Ser Lys Ile Ile Ser Ser Gly  
260 265 270

Leu Arg Ile Gly Phe Leu Thr Gly Pro Lys Pro Leu Ile Glu Arg Val  
275 280 285

Ile Leu His Ile Gln Val Ser Thr Leu His Pro Ser Thr Phe Asn Gln

ES 2 375 865 T3

290		295		300											
Leu	Met	Ile	Ser	Gln	Leu	Leu	His	Glu	Trp	Gly	Glu	Glu	Gly	Phe	Met
305					310					315					320
Ala	His	Val	Asp	Arg	Val	Ile	Asp	Phe	Tyr	Ser	Asn	Gln	Lys	Asp	Ala
				325					330					335	
Ile	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Lys	Trp	Leu	Thr	Gly	Leu	Ala	Glu	Trp	His
			340					345					350		
Val	Pro	Ala	Ala	Gly	Met	Phe	Leu	Trp	Ile	Lys	Val	Lys	Gly	Ile	Asn
		355					360					365			
Asp	Val	Lys	Glu	Leu	Ile	Glu	Glu	Lys	Ala	Val	Lys	Met	Gly	Val	Leu
	370					375					380				
Met	Leu	Pro	Gly	Asn	Ala	Phe	Tyr	Val	Asp	Ser	Ser	Ala	Pro	Ser	Pro
385					390					395					400
Tyr	Leu	Arg	Ala	Ser	Phe	Ser	Ser	Ala	Ser	Pro	Glu	Gln	Met	Asp	Val
				405					410					415	
Ala	Phe	Gln	Val	Leu	Ala	Gln	Leu	Ile	Lys	Glu	Ser	Leu			
			420					425							

- <210> 19
- 5 <211> 324
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
  
- <220>
- 10 <221> CDS
- <222> (1) .. (252)
- <223> COX7AL2
  
- <400> 19

ES 2 375 865 T3

atg ctg tgg aat ctg ctg gct ctt cgt cag att ggg cag agg acg ata	48
Met Leu Trp Asn Leu Leu Ala Leu Arg Gln Ile Gly Gln Arg Thr Ile	
1 5 10 15	
agc act gct tcc cgc agg cat ttt aaa aat aaa gtt ccg gag aag caa	96
Ser Thr Ala Ser Arg Arg His Phe Lys Asn Lys Val Pro Glu Lys Gln	
20 25 30	
aaa ctg ttc cag gag gat gat gaa att cca ctg tat cta aag ggt ggg	144
Lys Leu Phe Gln Glu Asp Asp Glu Ile Pro Leu Tyr Leu Lys Gly Gly	
35 40 45	
gta gct gat gcc ctc ctg tat aga gcc acc atg att ctt aca gtt ggt	192
Val Ala Asp Ala Leu Leu Tyr Arg Ala Thr Met Ile Leu Thr Val Gly	
50 55 60	
gga aca gca tat gcc ata tat gag ctg gct gtg gct tca ttt ccc aag	240
Gly Thr Ala Tyr Ala Ile Tyr Glu Leu Ala Val Ala Ser Phe Pro Lys	
65 70 75 80	
aag cag gag tga cttcagtcac cccagcaatc gcttggttca gtttcattca	292
Lys Gln Glu	
gctctctatg gaccagaaat ctgataaatg aa	324

5 <210> 20  
 <211> 83  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 20



ES 2 375 865 T3

Met Leu Trp Asn Leu Leu Ala Leu Arg Gln Ile Gly Gln Arg Thr Ile  
 1 5 10 15

Ser Thr Ala Ser Arg Arg His Phe Lys Asn Lys Val Pro Glu Lys Gln  
 20 25 30

Lys Leu Phe Gln Glu Asp Asp Glu Ile Pro Leu Tyr Leu Lys Gly Gly  
 35 40 45

Val Ala Asp Ala Leu Leu Tyr Arg Ala Thr Met Ile Leu Thr Val Gly  
 50 55 60

Gly Thr Ala Tyr Ala Ile Tyr Glu Leu Ala Val Ala Ser Phe Pro Lys  
 65 70 75 80

Lys Gln Glu

<210> 21  
 <211> 1502  
 5 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 10 <222> (100)..(444)  
 <223> CXC5

<400> 21  
 gccacagtgc tccggatcct ccaatcttcg ctctccaat ctccgctcct ccacccagtt 60

caggaaccg cgaccgctcg cagcgtctc ttgaccact atg agc ctc ctg tcc 114  
 Met Ser Leu Leu Ser  
 1 5

15

ES 2 375 865 T3

agc cgc gcg gcc cgt gtc ccc ggt cct tcg agc tcc ttg tgc gcg ctg Ser Arg Ala Ala Arg Val Pro Gly Pro Ser Ser Ser Leu Cys Ala Leu	162
10 15 20	
ttg gtg ctg ctg ctg ctg ctg acg cag cca ggg ccc atc gcc agc gct Leu Val Leu Leu Leu Leu Leu Thr Gln Pro Gly Pro Ile Ala Ser Ala	210
25 30 35	
ggt cct gcc gct gct gtg ttg aga gag ctg cgt tgc gtt tgt tta cag Gly Pro Ala Ala Val Leu Arg Glu Leu Arg Cys Val Cys Leu Gln	258
40 45 50	
acc acg caa gga gtt cat ccc aaa atg atc agt aat ctg caa gtg ttc Thr Thr Gln Gly Val His Pro Lys Met Ile Ser Asn Leu Gln Val Phe	306
55 60 65	
gcc ata ggc cca cag tgc tcc aag gtg gaa gtg gta gcc tcc ctg aag Ala Ile Gly Pro Gln Cys Ser Lys Val Glu Val Val Ala Ser Leu Lys	354
70 75 80 85	
aac ggg aag gaa att tgt ctt gat cca gaa gcc cct ttt cta aag aaa Asn Gly Lys Glu Ile Cys Leu Asp Pro Glu Ala Pro Phe Leu Lys Lys	402
90 95 100	
gtc atc cag aaa att ttg gac ggt gga aac aag gaa aac tga Val Ile Gln Lys Ile Leu Asp Gly Gly Asn Lys Glu Asn	444
105 110	
ttaagagaaa tgagcacgca tggaaaagtt tcccagtctt cagcagagaa gttttctgga	504
ggctcttgaa cccaggggaag acaagaagga aagattttgt tgttgtttgt ttatttgttt	564
ttccagtagt tagctttctt cctggattcc tcactttgaa gagtgtgagg aaaacctatg	624
tttgccgctt aagctttcag ctcagctaata gaagtgttta gcatagtacc tctgctattt	684
gctgttattt tatctgctat gctattgaag ttttggcaat tgactatagt gtgagccagg	744
aatcactggc tgtaaatctt tcaaagtgtc ttgaattgta ggtgactatt atatttccaa	804
gaaatattcc ttaagatatt aactgagaag gctgtggatt taatgtggaa atgatgtttc	864
ataagaattc tgttgatgga aatacactgt tatcttcact tttataagaa ataggaaata	924
ttttaatggt tcttggggaa tatgttagag aatttcctta ctcttgattg tgggatacta	984
tttaattatt tcactttaga aagctgagtg tttcacacct tatctatgta gaatatattt	1044
ccttattcag aatttctaaa agtttaagtt ctatgagggc taatatctta tcttcctata	1104
attttagaca ttctttatct ttttagtatg gcaaactgcc atcatttact tttaaacttt	1164
gattttatat gctatttatt aagtatttta ttaggagtac cataattctg gtagctaaat	1224
atatatttta gatagatgaa gaagctagaa aacaggcaaa ttcctgactg ctagtttata	1284
tagaaatgta ttcttttagt ttttaaagta aaggcaaaact taacaatgac ttgtactctg	1344
aaagttttgg aaacgtattc aaacaatttg aatataaatt tatcatttag ttataaaaaat	1404

atatagcgac atcctcgagg ccctagcatt tctccttgga taggggacca gagagagctt 1464

ggaatgtcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1502

5

<210> 22  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 22

Met Ser Leu Leu Ser Ser Arg Ala Ala Arg Val Pro Gly Pro Ser Ser  
 1 5 10 15  
  
 Ser Leu Cys Ala Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu Leu Thr Gln Pro Gly  
 20 25 30  
  
 Pro Ile Ala Ser Ala Gly Pro Ala Ala Ala Val Leu Arg Glu Leu Arg  
 35 40 45  
  
 Cys Val Cys Leu Gln Thr Thr Gln Gly Val His Pro Lys Met Ile Ser  
 50 55 60  
  
 Asn Leu Gln Val Phe Ala Ile Gly Pro Gln Cys Ser Lys Val Glu Val  
 65 70 75 80  
  
 Val Ala Ser Leu Lys Asn Gly Lys Glu Ile Cys Leu Asp Pro Glu Ala  
 85 90 95  
  
 Pro Phe Leu Lys Lys Val Ile Gln Lys Ile Leu Asp Gly Gly Asn Lys  
 100 105 110

**Glu Asn**

10

<210> 23  
 <211> 1360  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (93) .. (974)  
 <223> ELMOD2

20

<400> 23  
 gttccgctcgt ttccggtgcc ggctgtttgc agtggggaaa ccgaggcagc tctgtctccc 60  
  
 cctagttctt ccgctcctgt gaggaaaaaa aa atg ttt att tct ttg tgg gag 113  
 Met Phe Ile Ser Leu Trp Glu  
 1 5

ES 2 375 865 T3

ttc ttc tat ggg cac ttt ttt cga ttt tgg atg aaa tgg cta tta cga	161
Phe Phe Tyr Gly His Phe Phe Arg Phe Trp Met Lys Trp Leu Leu Arg	
10 15 20	
cag atg act ggg aag tgt gaa ttg cag cga ata ttt gat acc tat gta	209
Gln Met Thr Gly Lys Cys Glu Leu Gln Arg Ile Phe Asp Thr Tyr Val	
25 30 35	
ggt gca caa agg aca cac agg ata gaa aat tcc ttg aca tac tcc aag	257
Gly Ala Gln Arg Thr His Arg Ile Glu Asn Ser Leu Thr Tyr Ser Lys	
40 45 50 55	
aat aag gtt tta cag aag gcg aca cat gtt gtt cag agt gaa gtg gac	305
Asn Lys Val Leu Gln Lys Ala Thr His Val Val Gln Ser Glu Val Asp	
60 65 70	
aaa tat gta gat gat att atg aag gaa aag aat att aac cct gag aag	353
Lys Tyr Val Asp Asp Ile Met Lys Glu Lys Asn Ile Asn Pro Glu Lys	
75 80 85	
gat gcc agt ttt aaa ata tgc atg aag atg tgc tta ctg cag ata act	401
Asp Ala Ser Phe Lys Ile Cys Met Lys Met Cys Leu Leu Gln Ile Thr	
90 95 100	
ggt tat aaa cag ctg tat ttg gat gta gaa agt gtg agg aaa agg cca	449
Gly Tyr Lys Gln Leu Tyr Leu Asp Val Glu Ser Val Arg Lys Arg Pro	
105 110 115	
tat gat tct gat aac cta cag cat gaa gag cta ctc atg aag ctt tgg	497
Tyr Asp Ser Asp Asn Leu Gln His Glu Glu Leu Leu Met Lys Leu Trp	
120 125 130 135	
aat ctt cta atg ccc acg aag aag tta aac gct aga atc tcc aag cag	545
Asn Leu Leu Met Pro Thr Lys Lys Leu Asn Ala Arg Ile Ser Lys Gln	
140 145 150	
tgg gct gaa att ggt ttt cag ggt gat gat ccc aag aca gac ttc aga	593
Trp Ala Glu Ile Gly Phe Gln Gly Asp Asp Pro Lys Thr Asp Phe Arg	
155 160 165	
ggc atg ggc ata ctt ggg tta atc aat ctt gtg tat ttc agt gaa aat	641
Gly Met Gly Ile Leu Gly Leu Ile Asn Leu Val Tyr Phe Ser Glu Asn	
170 175 180	
tac act agt gaa gct cat cag att ctt tcc cgt tca aat cat cca aaa	689
Tyr Thr Ser Glu Ala His Gln Ile Leu Ser Arg Ser Asn His Pro Lys	
185 190 195	
tta ggg tat tct tat gca ata gtt gga atc aat ctt aca gag atg gct	737
Leu Gly Tyr Ser Tyr Ala Ile Val Gly Ile Asn Leu Thr Glu Met Ala	
200 205 210 215	
tat agc tta ctg aag agt gaa gct ttg aag ttt cat ctc tat aac ctt	785
Tyr Ser Leu Leu Lys Ser Glu Ala Leu Lys Phe His Leu Tyr Asn Leu	
220 225 230	
ggt cct ggt ata cca aca atg gaa cac ttt cat cag ttt tac tgt tat	833
Val Pro Gly Ile Pro Thr Met Glu His Phe His Gln Phe Tyr Cys Tyr	
235 240 245	

ES 2 375 865 T3

```

ctt gtc tat gaa ttt gac aag ttt tgg ttt gaa gaa gaa cca gaa agc      881
Leu Val Tyr Glu Phe Asp Lys Phe Trp Phe Glu Glu Glu Pro Glu Ser
      250                      255                      260

att atg tat ttc aat ttg tat aga gag aag ttt cat gaa aag att aaa      929
Ile Met Tyr Phe Asn Leu Tyr Arg Glu Lys Phe His Glu Lys Ile Lys
      265                      270                      275

gga ctt tta ctg gat tgt aat gta gca ctt act tta aaa gta taa      974
Gly Leu Leu Leu Asp Cys Asn Val Ala Leu Thr Leu Lys Val
      280                      285                      290

atcatccact gtatcttcta tttctaccac attttgacaca ttcaacagaa tttatatggt 1034
gtaataggaa ttatctgata aattacactc ttatatataa tttcctacaa aaatatttca 1094
gaaattctat ttaagaaagc tagtggacaa tcagtgtatg ttacaattg tttatacact 1154
gttctccaaa ggtaccttat ccttccaaag atcccctctg tagagtcatg cgaactacag 1214
tttggaactt gggacttagc ccggttggtgt aaaagtataa atcaggtatt tgtattaaat 1274
tgattaaat  gtgtaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1334
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa                                     1360

```

<210> 24  
 <211> 293  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

```

<400> 24
Met Phe Ile Ser Leu Trp Glu Phe Phe Tyr Gly His Phe Phe Arg Phe
 1                      5                      10                      15

Trp Met Lys Trp Leu Leu Arg Gln Met Thr Gly Lys Cys Glu Leu Gln
      20                      25                      30

Arg Ile Phe Asp Thr Tyr Val Gly Ala Gln Arg Thr His Arg Ile Glu
      35                      40                      45

Asn Ser Leu Thr Tyr Ser Lys Asn Lys Val Leu Gln Lys Ala Thr His
      50                      55                      60

Val Val Gln Ser Glu Val Asp Lys Tyr Val Asp Asp Ile Met Lys Glu
      65                      70                      75

Lys Asn Ile Asn Pro Glu Lys Asp Ala Ser Phe Lys Ile Cys Met Lys
      85                      90                      95

Met Cys Leu Leu Gln Ile Thr Gly Tyr Lys Gln Leu Tyr Leu Asp Val
      100                      105                      110

```

ES 2 375 865 T3

Glu Ser Val Arg Lys Arg Pro Tyr Asp Ser Asp Asn Leu Gln His Glu  
 115 120 125

Glu Leu Leu Met Lys Leu Trp Asn Leu Leu Met Pro Thr Lys Lys Leu  
 130 135 140

Asn Ala Arg Ile Ser Lys Gln Trp Ala Glu Ile Gly Phe Gln Gly Asp  
 145 150 155 160

Asp Pro Lys Thr Asp Phe Arg Gly Met Gly Ile Leu Gly Leu Ile Asn  
 165 170 175

Leu Val Tyr Phe Ser Glu Asn Tyr Thr Ser Glu Ala His Gln Ile Leu  
 180 185 190

Ser Arg Ser Asn His Pro Lys Leu Gly Tyr Ser Tyr Ala Ile Val Gly  
 195 200 205

Ile Asn Leu Thr Glu Met Ala Tyr Ser Leu Leu Lys Ser Glu Ala Leu  
 210 215 220

Lys Phe His Leu Tyr Asn Leu Val Pro Gly Ile Pro Thr Met Glu His  
 225 230 235 240

Phe His Gln Phe Tyr Cys Tyr Leu Val Tyr Glu Phe Asp Lys Phe Trp  
 245 250 255

Phe Glu Glu Glu Pro Glu Ser Ile Met Tyr Phe Asn Leu Tyr Arg Glu  
 260 265 270

Lys Phe His Glu Lys Ile Lys Gly Leu Leu Leu Asp Cys Asn Val Ala  
 275 280 285

Leu Thr Leu Lys Val  
 290

- 5 <210> 25
- <211> 2034
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens

- 10 <220>
- <221> CDS
- <222> (52) .. (1395)
- <223> FBX05

ES 2 375 865 T3

<400> 25

gcacgaggcg gagcggttcc tccacctgag gcagactcca cgtcggctgg c atg agc	57
Met Ser	
1	
cgg cgc ccc tgc agc tgc gcc cta cgg cca ccc cgc tgc tcc tgc agc	105
Arg Arg Pro Cys Ser Cys Ala Leu Arg Pro Pro Arg Cys Ser Cys Ser	
5 10 15	
gcc agc ccc agc gca gtg aca gcc gcc ggg cgc cct cga ccc tcg gat	153
Ala Ser Pro Ser Ala Val Thr Ala Ala Gly Arg Pro Arg Pro Ser Asp	
20 25 30	
agt tgt aaa gaa gaa agt tct acc ctt tct gtc aaa atg aag tgt gat	201
Ser Cys Lys Glu Glu Ser Ser Thr Leu Ser Val Lys Met Lys Cys Asp	
35 40 45 50	
ttt aat tgt aac cat gtt cat tcc gga ctt aaa ctg gta aaa cct gat	249
Phe Asn Cys Asn His Val His Ser Gly Leu Lys Leu Val Lys Pro Asp	
55 60 65	
gac att gga aga cta gtt tcc tac acc cct gca tat ttg gaa ggt tcc	297
Asp Ile Gly Arg Leu Val Ser Tyr Thr Pro Ala Tyr Leu Glu Gly Ser	
70 75 80	
tgt aaa gac tgc att aaa gac tat gaa agg ctg tca tgt att ggg tca	345
Cys Lys Asp Cys Ile Lys Asp Tyr Glu Arg Leu Ser Cys Ile Gly Ser	
85 90 95	
ccg att gtg agc cct agg att gta gaa ctt gaa act gaa agc aag cgc	393
Pro Ile Val Ser Pro Arg Ile Val Glu Leu Glu Thr Glu Ser Lys Arg	
100 105 110	
ttg cat aac aag gaa aat caa cat gtg caa cag aca ctt aat agt aca	441
Leu His Asn Lys Glu Asn Gln His Val Gln Gln Thr Leu Asn Ser Thr	
115 120 125 130	
aat gaa ata gaa gca cta gag acc agt aga ctt tat gaa gac agt ggc	489
Asn Glu Ile Glu Ala Leu Glu Thr Ser Arg Leu Tyr Glu Asp Ser Gly	
135 140 145	
tat tcc tca ttt tct cta caa agt ggc ctc agt gaa cat gaa gaa ggt	537
Tyr Ser Ser Phe Ser Leu Gln Ser Gly Leu Ser Glu His Glu Glu Gly	
150 155 160	
agc ctc ctg gag gag aat ttc ggt gac agt cta caa tcc tgc ctg cta	585
Ser Leu Leu Glu Glu Asn Phe Gly Asp Ser Leu Gln Ser Cys Leu Leu	
165 170 175	
caa ata caa agc cca gac caa tat ccc aac aaa aac ttg ctg cca gtt	633
Gln Ile Gln Ser Pro Asp Gln Tyr Pro Asn Lys Asn Leu Leu Pro Val	
180 185 190	
ctt cat ttt gaa aaa gtg gtt tgt tca aca tta aaa aag aat gca aaa	681
Leu His Phe Glu Lys Val Val Cys Ser Thr Leu Lys Lys Asn Ala Lys	
195 200 205 210	
cga aat cct aaa gta gat cgg gag atg ctg aag gaa att ata gcc aga	729
Arg Asn Pro Lys Val Asp Arg Glu Met Leu Lys Glu Ile Ile Ala Arg	
215 220 225	
gga aat ttt aga ctg cag aat ata att ggc aga aaa atg ggc cta gaa	777

ES 2 375 865 T3

Gly	Asn	Phe	Arg	Leu	Gln	Asn	Ile	Ile	Gly	Arg	Lys	Met	Gly	Leu	Glu		
			230					235					240				
tgt	gta	gat	att	ctc	agc	gaa	ctc	ttt	cga	agg	gga	ctc	aga	cat	gtc		825
Cys	Val	Asp	Ile	Leu	Ser	Glu	Leu	Phe	Arg	Arg	Gly	Leu	Arg	His	Val		
		245					250					255					
tta	gca	act	att	tta	gca	caa	ctc	agt	gac	atg	gac	tta	atc	aat	gtg		873
Leu	Ala	Thr	Ile	Leu	Ala	Gln	Leu	Ser	Asp	Met	Asp	Leu	Ile	Asn	Val		
	260					265					270						
tct	aaa	gtg	agc	aca	act	tgg	aag	aag	atc	cta	gaa	gat	gat	aag	ggg		921
Ser	Lys	Val	Ser	Thr	Thr	Trp	Lys	Lys	Ile	Leu	Glu	Asp	Asp	Lys	Gly		
275					280					285					290		
gca	ttc	cag	ttg	tac	agt	aaa	gca	ata	caa	aga	ggt	acc	gaa	aac	aac		969
Ala	Phe	Gln	Leu	Tyr	Ser	Lys	Ala	Ile	Gln	Arg	Val	Thr	Glu	Asn	Asn		
				295					300					305			
aat	aaa	ttt	tca	cct	cat	gct	tca	acc	aga	gaa	tat	ggt	atg	ttc	aga		1017
Asn	Lys	Phe	Ser	Pro	His	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Tyr	Val	Met	Phe	Arg		
			310					315					320				
acc	cca	ctg	gct	tct	ggt	cag	aaa	tca	gca	gcc	cag	act	tct	ctc	aaa		1065
Thr	Pro	Leu	Ala	Ser	Val	Gln	Lys	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Ser	Leu	Lys		
		325					330					335					
aaa	gat	gct	caa	acc	aag	tta	tcc	aat	caa	ggt	gat	cag	aaa	ggt	tct		1113
Lys	Asp	Ala	Gln	Thr	Lys	Leu	Ser	Asn	Gln	Gly	Asp	Gln	Lys	Gly	Ser		
	340					345					350						
act	tat	agt	cga	cac	aat	gaa	ttc	tct	gag	ggt	gcc	aag	aca	ttg	aaa		1161
Thr	Tyr	Ser	Arg	His	Asn	Glu	Phe	Ser	Glu	Val	Ala	Lys	Thr	Leu	Lys		
355					360					365					370		
aag	aac	gaa	agc	ctc	aaa	gcc	tgt	att	cgc	tgt	aat	tca	cct	gca	aaa		1209
Lys	Asn	Glu	Ser	Leu	Lys	Ala	Cys	Ile	Arg	Cys	Asn	Ser	Pro	Ala	Lys		
				375					380					385			
tat	gat	tgc	tat	tta	caa	cgg	gca	acc	tgc	aaa	cga	gaa	ggc	tgt	gga		1257
Tyr	Asp	Cys	Tyr	Leu	Gln	Arg	Ala	Thr	Cys	Lys	Arg	Glu	Gly	Cys	Gly		
			390					395					400				
ttt	gat	tat	tgt	acg	aag	tgt	ctc	tgt	aat	tat	cat	act	act	aaa	gac		1305
Phe	Asp	Tyr	Cys	Thr	Lys	Cys	Leu	Cys	Asn	Tyr	His	Thr	Thr	Lys	Asp		
		405					410					415					
tgt	tca	gat	ggc	aag	ctc	ctc	aaa	gcc	agt	tgt	aaa	ata	ggt	ccc	ctg		1353
Cys	Ser	Asp	Gly	Lys	Leu	Leu	Lys	Ala	Ser	Cys	Lys	Ile	Gly	Pro	Leu		
		420				425					430						
cct	ggt	aca	aag	aaa	agc	aaa	aag	aat	tta	cga	aga	ttg	tga				1395
Pro	Gly	Thr	Lys	Lys	Ser	Lys	Lys	Asn	Leu	Arg	Arg	Leu					
435					440					445							
tctcttatta	aatcaattgt	tactgatcat	gaatgtagt	tagaaaatgt	taggttttaa												1455
cttaaaaaaa	attgtattgt	gattttcaat	tttatgtagt	aatcggtgta	gtatcctgag												1515
gtttttttcc	ccccagaaga	taaagaggat	agacaacctc	ttaaaatatt	tttacaattt												1575



ES 2 375 865 T3

aatgagaaaa agtttaaaat tctcaataca aatcaaacia tttaaattatt ttaagaaaaa 1635  
 aggaaaagta gatagtata ctgagggtaa aaaaaaattg attcaatttt atggtaaagg 1695  
 aaacccatgc aattttacct agacagtctt aaatatgtct ggttttccat ctgtagcat 1755  
 ttcagacatt ttatgttctt cttactcaat tgataccaac agaaatatca acttctggag 1815  
 tctattaat gtgtgtcac ctttctaaag ctttttttca ttgtgtgtat ttcccaagaa 1875  
 agtatccttt gtaaaaactt gcttgttttc cttatttctg aaatctgttt taatattttt 1935  
 gtatacatgt aatatcttct gtatttttta tatgtcaaag aatatgtctc ttgtatgtac 1995  
 atataaaat aaattttgct caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2034

<210> 26  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 26  
 Met Ser Arg Arg Pro Cys Ser Cys Ala Leu Arg Pro Pro Arg Cys Ser  
 1 5 10 15  
  
 Cys Ser Ala Ser Pro Ser Ala Val Thr Ala Ala Gly Arg Pro Arg Pro  
 20 25 30  
  
 Ser Asp Ser Cys Lys Glu Glu Ser Ser Thr Leu Ser Val Lys Met Lys  
 35 40 45  
  
 Cys Asp Phe Asn Cys Asn His Val His Ser Gly Leu Lys Leu Val Lys  
 50 55 60  
  
 Pro Asp Asp Ile Gly Arg Leu Val Ser Tyr Thr Pro Ala Tyr Leu Glu  
 65 70 75 80  
  
 Gly Ser Cys Lys Asp Cys Ile Lys Asp Tyr Glu Arg Leu Ser Cys Ile  
 85 90 95  
  
 Gly Ser Pro Ile Val Ser Pro Arg Ile Val Glu Leu Glu Thr Glu Ser  
 100 105 110  
  
 Lys Arg Leu His Asn Lys Glu Asn Gln His Val Gln Gln Thr Leu Asn  
 115 120 125  
  
 Ser Thr Asn Glu Ile Glu Ala Leu Glu Thr Ser Arg Leu Tyr Glu Asp  
 130 135 140  
  
 Ser Gly Tyr Ser Ser Phe Ser Leu Gln Ser Gly Leu Ser Glu His Glu



ES 2 375 865 T3

Cys Gly Phe Asp Tyr Cys Thr Lys Cys Leu Cys Asn Tyr His Thr Thr  
 405 410 415

Lys Asp Cys Ser Asp Gly Lys Leu Leu Lys Ala Ser Cys Lys Ile Gly  
 420 425 430

Pro Leu Pro Gly Thr Lys Lys Ser Lys Lys Asn Leu Arg Arg Leu  
 435 440 445

<210> 27  
 <211> 1610  
 5 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 10 <222> (138)..(1421)  
 <223> KNG1

<400> 27  
 ggggagtgcc ctgagttctg aggcagagag gaggacagaa gaaacaagag gctggagatt 60  
 gtcaaattca gtatcccagt tggctcttga ttcttggtga aaccatccct cagctcctag 120  
 agggagattg ttagatc atg aaa cta att acc atc ctt ttc ctc tgc tcc 170  
 Met Lys Leu Ile Thr Ile Leu Phe Leu Cys Ser  
 1 5 10  
 agg cta cta cta agt tta acc cag gaa tca cag tcc gag gaa att gac 218  
 Arg Leu Leu Leu Ser Leu Thr Gln Glu Ser Gln Ser Glu Glu Ile Asp  
 15 20 25  
 tgc aat gac aag gat tta ttt aaa gct gtg gat gct gct ctg aag aaa 266  
 Cys Asn Asp Lys Asp Leu Phe Lys Ala Val Asp Ala Ala Leu Lys Lys  
 30 35 40  
 tat aac agt caa aac caa agt aac aac cag ttt gta ttg tac cgc ata 314  
 Tyr Asn Ser Gln Asn Gln Ser Asn Asn Gln Phe Val Leu Tyr Arg Ile  
 45 50 55  
 act gaa gcc act aag acg gtt ggc tct gac acg ttt tat tcc ttc aag 362  
 Thr Glu Ala Thr Lys Thr Val Gly Ser Asp Thr Phe Tyr Ser Phe Lys  
 60 65 70 75  
 tac gaa atc aag gag ggg gat tgt cct gtt caa agt ggc aaa acc tgg 410  
 Tyr Glu Ile Lys Glu Gly Asp Cys Pro Val Gln Ser Gly Lys Thr Trp  
 80 85 90  
 cag gac tgt gag tac aag gat gct gca aaa gca gcc act gga gaa tgc 458  
 Gln Asp Cys Glu Tyr Lys Asp Ala Ala Lys Ala Ala Thr Gly Glu Cys  
 95 100 105  
 acg gca acc gtg ggg aag agg agc agt acg aaa ttc tcc gtg gct acc 506  
 Thr Ala Thr Val Gly Lys Arg Ser Ser Thr Lys Phe Ser Val Ala Thr  
 110 115 120

ES 2 375 865 T3

cag acc tgc cag att act cca gcc gag ggc cct gtg gtg aca gcc cag Gln Thr Cys Gln Ile Thr Pro Ala Glu Gly Pro Val Val Thr Ala Gln 125 130 135	554
tac gac tgc ctc ggc tgt gtg cat cct ata tca acg cag agc cca gac Tyr Asp Cys Leu Gly Cys Val His Pro Ile Ser Thr Gln Ser Pro Asp 140 145 150 155	602
ctg gag ccc att ctg aga cac ggc att cag tac ttt aac aac aac act Leu Glu Pro Ile Leu Arg His Gly Ile Gln Tyr Phe Asn Asn Asn Thr 160 165 170	650
caa cat tcc tcc ctc ttc atg ctt aat gaa gta aaa cgg gcc caa aga Gln His Ser Ser Leu Phe Met Leu Asn Glu Val Lys Arg Ala Gln Arg 175 180 185	698
cag gtg gtg gct gga ttg aac ttt cga atg acc tac tca att gtg caa Gln Val Val Ala Gly Leu Asn Phe Arg Met Thr Tyr Ser Ile Val Gln 190 195 200	746
acg aat tgt tcc aaa gag aat ttt ctg ttc tta act cca gac tgc aag Thr Asn Cys Ser Lys Glu Asn Phe Leu Phe Leu Thr Pro Asp Cys Lys 205 210 215	794
tcc ctt tgg aat ggt gat acc ggt gaa tgt aca gat aat gca tac atc Ser Leu Trp Asn Gly Asp Thr Gly Glu Cys Thr Asp Asn Ala Tyr Ile 220 225 230 235	842
gat att cag cta cga att gct tcc ttc tca cag aac tgt gac att tat Asp Ile Gln Leu Arg Ile Ala Ser Phe Ser Gln Asn Cys Asp Ile Tyr 240 245 250	890
cca ggg aag gat ttt gta caa cca cct acc aag att tgc gtg ggc tgc Pro Gly Lys Asp Phe Val Gln Pro Pro Thr Lys Ile Cys Val Gly Cys 255 260 265	938
ccc aga gat ata ccc acc aac agc cca gag ctg gag gag aca ctg act Pro Arg Asp Ile Pro Thr Asn Ser Pro Glu Leu Glu Glu Thr Leu Thr 270 275 280	986
cac acc atc aca aag ctt aat gca gag aat aac gca act ttc tat ttc His Thr Ile Thr Lys Leu Asn Ala Glu Asn Asn Ala Thr Phe Tyr Phe 285 290 295	1034
aag att gac aat gtg aaa aaa gca aga gta cag gtg gtg gct ggc aag Lys Ile Asp Asn Val Lys Lys Ala Arg Val Gln Val Val Ala Gly Lys 300 305 310 315	1082
aaa tat ttt att gac ttc gtg gcc agg gaa acc aca tgt tcc aag gaa Lys Tyr Phe Ile Asp Phe Val Ala Arg Glu Thr Thr Cys Ser Lys Glu 320 325 330	1130
agt aat gaa gag ttg acc gaa agc tgt gag acc aaa aaa ctt ggc caa Ser Asn Glu Glu Leu Thr Glu Ser Cys Glu Thr Lys Lys Leu Gly Gln 335 340 345	1178
agc cta gat tgc aac gct gaa gtt tat gtg gta ccc tgg gag aaa aaa Ser Leu Asp Cys Asn Ala Glu Val Tyr Val Val Pro Trp Glu Lys Lys 350 355 360	1226

ES 2 375 865 T3

```

att tac cct act gtc aac tgt caa cca ctg gga atg atc tca ctg atg      1274
Ile Tyr Pro Thr Val Asn Cys Gln Pro Leu Gly Met Ile Ser Leu Met
   365                               370                               375

aaa agg cct cca ggt ttt tca cct ttc cga tca tca cga ata ggg gaa      1322
Lys Arg Pro Pro Gly Phe Ser Pro Phe Arg Ser Ser Arg Ile Gly Glu
   380                               385                               390                               395

ata aaa gaa gaa aca act agt cac cta agg tcc tgc gag tac aag ggt      1370
Ile Lys Glu Glu Thr Thr Ser His Leu Arg Ser Cys Glu Tyr Lys Gly
                               400                               405                               410

cga ccc cca aag gca ggg gca gag cca gca tct gag agg gag gtc tct      1418
Arg Pro Pro Lys Ala Gly Ala Glu Pro Ala Ser Glu Arg Glu Val Ser
                               415                               420                               425

tga ccaatgggca gaatcttcac tccaggcaca tagccccaac tacctctgcc      1471

agcaaccttg agaggaagga caagaagaaa gatgggatag aatttaaata gagaagaatg      1531

ccattttatc actctgcctc tgggtgaaat aaagatcagt cttgatgttc caaaaaaaaaa      1591

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      1610

```

<210> 28

<211> 427

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

ES 2 375 865 T3

Met Lys Leu Ile Thr Ile Leu Phe Leu Cys Ser Arg Leu Leu Leu Ser  
 1 5 10 15

Leu Thr Gln Glu Ser Gln Ser Glu Glu Ile Asp Cys Asn Asp Lys Asp  
 20 25 30

Leu Phe Lys Ala Val Asp Ala Ala Leu Lys Lys Tyr Asn Ser Gln Asn  
 35 40 45

Gln Ser Asn Asn Gln Phe Val Leu Tyr Arg Ile Thr Glu Ala Thr Lys  
 50 55 60

Thr Val Gly Ser Asp Thr Phe Tyr Ser Phe Lys Tyr Glu Ile Lys Glu  
 65 70 75 80

Gly Asp Cys Pro Val Gln Ser Gly Lys Thr Trp Gln Asp Cys Glu Tyr  
 85 90 95

Lys Asp Ala Ala Lys Ala Ala Thr Gly Glu Cys Thr Ala Thr Val Gly  
 100 105 110

Lys Arg Ser Ser Thr Lys Phe Ser Val Ala Thr Gln Thr Cys Gln Ile

ES 2 375 865 T3

115	120	125																	
Thr	Pro	Ala	Glu	Gly	Pro	Val	Val	Thr	Ala	Gln	Tyr	Asp	Cys	Leu	Gly				
	130						135				140								
Cys	Val	His	Pro	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Leu	Glu	Pro	Ile	Leu				
145					150					155					160				
Arg	His	Gly	Ile	Gln	Tyr	Phe	Asn	Asn	Asn	Thr	Gln	His	Ser	Ser	Leu				
				165					170					175					
Phe	Met	Leu	Asn	Glu	Val	Lys	Arg	Ala	Gln	Arg	Gln	Val	Val	Ala	Gly				
			180					185					190						
Leu	Asn	Phe	Arg	Met	Thr	Tyr	Ser	Ile	Val	Gln	Thr	Asn	Cys	Ser	Lys				
		195					200					205							
Glu	Asn	Phe	Leu	Phe	Leu	Thr	Pro	Asp	Cys	Lys	Ser	Leu	Trp	Asn	Gly				
	210					215					220								
Asp	Thr	Gly	Glu	Cys	Thr	Asp	Asn	Ala	Tyr	Ile	Asp	Ile	Gln	Leu	Arg				
225					230					235					240				
Ile	Ala	Ser	Phe	Ser	Gln	Asn	Cys	Asp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Lys	Asp	Phe				
				245					250					255					
Val	Gln	Pro	Pro	Thr	Lys	Ile	Cys	Val	Gly	Cys	Pro	Arg	Asp	Ile	Pro				
			260					265					270						
Thr	Asn	Ser	Pro	Glu	Leu	Glu	Glu	Thr	Leu	Thr	His	Thr	Ile	Thr	Lys				
		275					280					285							
Leu	Asn	Ala	Glu	Asn	Asn	Ala	Thr	Phe	Tyr	Phe	Lys	Ile	Asp	Asn	Val				
	290					295					300								
Lys	Lys	Ala	Arg	Val	Gln	Val	Val	Ala	Gly	Lys	Lys	Tyr	Phe	Ile	Asp				
305					310					315					320				
Phe	Val	Ala	Arg	Glu	Thr	Thr	Cys	Ser	Lys	Glu	Ser	Asn	Glu	Glu	Leu				
				325					330					335					
Thr	Glu	Ser	Cys	Glu	Thr	Lys	Lys	Leu	Gly	Gln	Ser	Leu	Asp	Cys	Asn				
			340					345					350						

ES 2 375 865 T3

Asn Cys Gln Pro Leu Gly Met Ile Ser Leu Met Lys Arg Pro Pro Gly  
 370 375 380

Phe Ser Pro Phe Arg Ser Ser Arg Ile Gly Glu Ile Lys Glu Glu Thr  
 385 390 395 400

Thr Ser His Leu Arg Ser Cys Glu Tyr Lys Gly Arg Pro Pro Lys Ala  
 405 410 415

Gly Ala Glu Pro Ala Ser Glu Arg Glu Val Ser  
 420 425

- <210> 29
- <211> 1056.
- 5 <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (110) .. (997)
- <223> LAMR1

```

<400> 29
gtacataagg acgtcatttc ctgccgctg tcttttccgt gctacctgca gaggggtcca      60
tacggcgttg ttctggattc ccgtcgtaac ttaaagggaa actttcaca atg tcc gga      118
                                     Met Ser Gly
                                     1
gcc ctt gat gtc ctg caa atg aag gag gag gat gtc ctt aag ttc ctt      166
Ala Leu Asp Val Leu Gln Met Lys Glu Glu Asp Val Leu Lys Phe Leu
    5                               10                               15
gca gca gga acc cac tta ggt ggc acc aat ctt gac ttc cag atg gaa      214
Ala Ala Gly Thr His Leu Gly Gly Thr Asn Leu Asp Phe Gln Met Glu
    20                               25                               30                               35
cag tac atc tat aaa agg aaa agt gat ggc atc tat atc ata aat ctc      262
Gln Tyr Ile Tyr Lys Arg Lys Ser Asp Gly Ile Tyr Ile Ile Asn Leu
                               40                               45                               50
aag agg acc tgg gag aag ctt ctg ctg gca gct cgt gca att gtt gcc      310
Lys Arg Thr Trp Glu Lys Leu Leu Leu Ala Ala Arg Ala Ile Val Ala
                               55                               60                               65
att gaa aac cct gct gat gtc agt gtt ata tcc tcc agg aat act ggc      358
Ile Glu Asn Pro Ala Asp Val Ser Val Ile Ser Ser Arg Asn Thr Gly
                               70                               75                               80
cag agg gct gtg ctg aag ttt gct gct gcc act gga gcc act cca att      406
Gln Arg Ala Val Leu Lys Phe Ala Ala Ala Thr Gly Ala Thr Pro Ile
    85                               90                               95
gct ggc cgc ttc act cct gga acc ttc act aac cag atc cag gca gcc      454
    
```



ES 2 375 865 T3

Ala Gly Arg Phe Thr Pro Gly Thr Phe Thr Asn Gln Ile Gln Ala Ala	
100	105 110 115
ttc cgg gag cca cgg ctt ctt gtg gtt act gac ccc agg gct gac cac	502
Phe Arg Glu Pro Arg Leu Leu Val Val Thr Asp Pro Arg Ala Asp His	
	120 125 130
cag cct ctc tcg gag gca tct tat gtt aac cta cct acc att gcg ctg	550
Gln Pro Leu Ser Glu Ala Ser Tyr Val Asn Leu Pro Thr Ile Ala Leu	
	135 140 145
tgt aac aca gat tct cct ctg cgc tat gtg gac att gcc atc cca tgc	598
Cys Asn Thr Asp Ser Pro Leu Arg Tyr Val Asp Ile Ala Ile Pro Cys	
	150 155 160
aac aac aag gga gct cac tca gtg ggt ttg atg tgg tgg atg ctg gct	646
Asn Asn Lys Gly Ala His Ser Val Gly Leu Met Trp Trp Met Leu Ala	
	165 170 175
cgg gaa gtt ctg cgc atg cgt ggc acc att tcc cgt gaa cac cca tgg	694
Arg Glu Val Leu Arg Met Arg Gly Thr Ile Ser Arg Glu His Pro Trp	
	180 185 190 195
gag gtc atg cct gat ctg tac ttc tac aga gat cct gaa gag att gaa	742
Glu Val Met Pro Asp Leu Tyr Phe Tyr Arg Asp Pro Glu Glu Ile Glu	
	200 205 210
aaa gaa gag cag gct gct gct gag aag gca gtg acc aag gag gaa ttt	790
Lys Glu Glu Gln Ala Ala Ala Glu Lys Ala Val Thr Lys Glu Glu Phe	
	215 220 225
cag ggt gaa tgg act gct ccc gct cct gag ttc act gct act cag cct	838
Gln Gly Glu Trp Thr Ala Pro Ala Pro Glu Phe Thr Ala Thr Gln Pro	
	230 235 240
gag gtt gca gac tgg tct gaa ggt gta cag gtg ccc tct gtg cct att	886
Glu Val Ala Asp Trp Ser Glu Gly Val Gln Val Pro Ser Val Pro Ile	
	245 250 255
cag caa ttc cct act gaa gac tgg agc gct cag cct gcc acg gaa gac	934
Gln Gln Phe Pro Thr Glu Asp Trp Ser Ala Gln Pro Ala Thr Glu Asp	
	260 265 270 275
tgg tct gca gct ccc act gct cag gcc act gaa tgg gta gga gca acc	982
Trp Ser Ala Ala Pro Thr Ala Gln Ala Thr Glu Trp Val Gly Ala Thr	
	280 285 290
act gac tgg tct taa gctggtcttg cataggctct taagcagcat ggaaaaaaaa	1037
Thr Asp Trp Ser	
	295
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1056

<210> 30  
 <211> 295  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 30

ES 2 375 865 T3

Met Ser Gly Ala Leu Asp Val Leu Gln Met Lys Glu Glu Asp Val Leu  
1 5 10 15

Lys Phe Leu Ala Ala Gly Thr His Leu Gly Gly Thr Asn Leu Asp Phe  
20 25 30

Gln Met Glu Gln Tyr Ile Tyr Lys Arg Lys Ser Asp Gly Ile Tyr Ile  
35 40 45

Ile Asn Leu Lys Arg Thr Trp Glu Lys Leu Leu Leu Ala Ala Arg Ala  
50 55 60

Ile Val Ala Ile Glu Asn Pro Ala Asp Val Ser Val Ile Ser Ser Arg  
65 70 75 80

Asn Thr Gly Gln Arg Ala Val Leu Lys Phe Ala Ala Ala Thr Gly Ala  
85 90 95

Thr Pro Ile Ala Gly Arg Phe Thr Pro Gly Thr Phe Thr Asn Gln Ile  
100 105 110

Gln Ala Ala Phe Arg Glu Pro Arg Leu Leu Val Val Thr Asp Pro Arg  
115 120 125

Ala Asp His Gln Pro Leu Ser Glu Ala Ser Tyr Val Asn Leu Pro Thr  
130 135 140

Ile Ala Leu Cys Asn Thr Asp Ser Pro Leu Arg Tyr Val Asp Ile Ala  
145 150 155 160

Ile Pro Cys Asn Asn Lys Gly Ala His Ser Val Gly Leu Met Trp Trp  
165 170 175

Met Leu Ala Arg Glu Val Leu Arg Met Arg Gly Thr Ile Ser Arg Glu  
180 185 190

His Pro Trp Glu Val Met Pro Asp Leu Tyr Phe Tyr Arg Asp Pro Glu  
195 200 205

Glu Ile Glu Lys Glu Glu Gln Ala Ala Ala Glu Lys Ala Val Thr Lys  
210 215 220

Glu Glu Phe Gln Gly Glu Trp Thr Ala Pro Ala Pro Glu Phe Thr Ala  
225 230 235 240

ES 2 375 865 T3

245

250

255

Val Pro Ile Gln Gln Phe Pro Thr Glu Asp Trp Ser Ala Gln Pro Ala  
260 265 270

Thr Glu Asp Trp Ser Ala Ala Pro Thr Ala Gln Ala Thr Glu Trp Val  
275 280 285

Gly Ala Thr Thr Asp Trp Ser  
290 295

<210> 31  
<211> 3316  
5 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
10 <222> (23)..(2542)  
<223> MUCDHL

<400> 31

ES 2 375 865 T3

ctgccagggtg acagccgcca ag atg ggg tct tgg gcc ctg ctg tgg cct ccc	52
Met Gly Ser Trp Ala Leu Leu Trp Pro Pro	
1 5 10	
ctg ctg ttc acc ggg ctg ctc gtc cga ccc ccg ggg acc atg gcc cag	100
Leu Leu Phe Thr Gly Leu Leu Val Arg Pro Pro Gly Thr Met Ala Gln	
15 20 25	
gcc cag tac tgc tct gtg aac aag gac atc ttt gaa gta gag gag aac	148
Ala Gln Tyr Cys Ser Val Asn Lys Asp Ile Phe Glu Val Glu Glu Asn	
30 35 40	
aca aat gtc acc gag ccg ctg gtg gac atc cac gtc ccg gag ggc cag	196
Thr Asn Val Thr Glu Pro Leu Val Asp Ile His Val Pro Glu Gly Gln	
45 50 55	
gag gtg acc ctc gga gcc ttg tcc acc ccc ttt gca ttt cgg atc cag	244
Glu Val Thr Leu Gly Ala Leu Ser Thr Pro Phe Ala Phe Arg Ile Gln	
60 65 70	
gga aac cag ctg ttt ctc aac gtg act cct gat tac gag gag aag tca	292
Gly Asn Gln Leu Phe Leu Asn Val Thr Pro Asp Tyr Glu Glu Lys Ser	
75 80 85 90	
ctg ctt gag gct cag ctg ctg tgt cag agc gga ggc aca ttg gtg acc	340
Leu Leu Glu Ala Gln Leu Leu Cys Gln Ser Gly Gly Thr Leu Val Thr	
95 100 105	
cag cta agg gtg ttc gtg tca gtg ctg gac gtc aat gac aat gcc ccc	388
Gln Leu Arg Val Phe Val Ser Val Leu Asp Val Asn Asp Asn Ala Pro	
110 115 120	
gaa ttc ccc ttt aag acc aag gag ata agg gtg gag gag gac acg aaa	436
Glu Phe Pro Phe Lys Thr Lys Glu Ile Arg Val Glu Glu Asp Thr Lys	



ES 2 375 865 T3

cct tct cag cct ctg agg atc cag gct cag gac ccg gag ttc tcg gac Pro Ser Gln Pro Leu Arg Ile Gln Ala Gln Asp Pro Glu Phe Ser Asp 380 385 390	1204
ctc aac tcg gcc atc aca tat cga att acc aac cac tca cac ttc cgg Leu Asn Ser Ala Ile Thr Tyr Arg Ile Thr Asn His Ser His Phe Arg 395 400 405 410	1252
atg gag gga gag gtt gtg ctg acc acc acc aca ctg gca cag gcg gga Met Glu Gly Glu Val Leu Thr Thr Thr Thr Leu Ala Gln Ala Gly 415 420 425	1300
gcc ttc tac gca gag gtt gag gcc cac aac acg gtg acc tct ggc acc Ala Phe Tyr Ala Glu Val Glu Ala His Asn Thr Val Thr Ser Gly Thr 430 435 440	1348
gca acc aca gtc att gag ata caa gtt tcc gaa cag gag ccc ccc tcc Ala Thr Thr Val Ile Glu Ile Gln Val Ser Glu Gln Glu Pro Pro Ser 445 450 455	1396
aca gag gct gga gga aca act ggg ccc tgg acc agc acc act tcc gag Thr Glu Ala Gly Gly Thr Thr Gly Pro Trp Thr Ser Thr Thr Ser Glu 460 465 470	1444
gtc ccc aga ccc cct gag ccc tcc cag gga ccc tcc acg acc agc tct Val Pro Arg Pro Pro Glu Pro Ser Gln Gly Pro Ser Thr Thr Ser Ser 475 480 485 490	1492
ggg gga ggc aca ggc cct cat cca ccc tct ggc aca act ctg agg cca Gly Gly Gly Thr Gly Pro His Pro Pro Ser Gly Thr Thr Leu Arg Pro 495 500 505	1540
cca acc tcg tcc aca ccc ggg ggg ccc ccg ggt gca gaa aac agc acc Pro Thr Ser Ser Thr Pro Gly Gly Pro Pro Gly Ala Glu Asn Ser Thr 510 515 520	1588
tcc cac caa cca gcc act ccc ggt ggg gac aca gca cag acc cca aag Ser His Gln Pro Ala Thr Pro Gly Gly Asp Thr Ala Gln Thr Pro Lys 525 530 535	1636
cca gga acc tct cag ccg atg ccc ccc ggt gtg gga acc agc acc tcc Pro Gly Thr Ser Gln Pro Met Pro Pro Gly Val Gly Thr Ser Thr Ser 540 545 550	1684
cac caa cca gcc aca ccc agt ggg ggc aca gca cag acc cca gag cca His Gln Pro Ala Thr Pro Ser Gly Gly Thr Ala Gln Thr Pro Glu Pro 555 560 565 570	1732
gga acc tct cag ccg atg ccc ccc agt atg gga acc agc acc tcc cac Gly Thr Ser Gln Pro Met Pro Pro Ser Met Gly Thr Ser Thr Ser His 575 580 585	1780
caa cca gcc aca ccc ggt ggg ggc aca gca cag acc cca gag gca gga Gln Pro Ala Thr Pro Gly Gly Gly Thr Ala Gln Thr Pro Glu Ala Gly 590 595 600	1828
acc tct cag ccg atg ccc ccc ggt atg gga acc agc acc tcc cac caa Thr Ser Gln Pro Met Pro Pro Gly Met Gly Thr Ser Thr Ser His Gln 605 610 615	1876

ES 2 375 865 T3

cca acc aca ccc ggt ggg ggc aca gca cag acc cca gag cca gga acc 1924  
Pro Thr Thr Pro Gly Gly Gly Thr Ala Gln Thr Pro Glu Pro Gly Thr  
620 625 630

tct cag ccg atg ccc ctc agc aag agc acc cca tct tca ggt ggc ggc 1972  
Ser Gln Pro Met Pro Leu Ser Lys Ser Thr Pro Ser Ser Gly Gly Gly  
635 640 645 650

ccc tcg gag gac aag cgc ttc tcg gtg gtg gat atg gcg gcc ctg ggc 2020  
Pro Ser Glu Asp Lys Arg Phe Ser Val Val Asp Met Ala Ala Leu Gly  
655 660 665

ggg gtg ctg ggt gcg ctg ctg ctg ctg gct ctc ctt ggc ctc gcc gtc 2068  
Gly Val Leu Gly Ala Leu Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Leu Ala Val  
670 675 680

ctt gtc cac aag cac tat ggc ccc cgg ctc aag tgc tgc tct ggc aaa 2116  
Leu Val His Lys His Tyr Gly Pro Arg Leu Lys Cys Cys Ser Gly Lys  
685 690 695

gct ccg gag ccc cag ccc caa ggc ttt gac aac cag gcg ttc ctc cct 2164  
Ala Pro Glu Pro Gln Pro Gln Gly Phe Asp Asn Gln Ala Phe Leu Pro  
700 705 710

gac cac aag gcc aac tgg gcg ccc gtc ccc agc ccc acg cac gac ccc 2212  
Asp His Lys Ala Asn Trp Ala Pro Val Pro Ser Pro Thr His Asp Pro  
715 720 725 730

aag ccc gcg gag gca ccg atg ccc gca gag ccc gca ccc ccc ggc cct 2260  
Lys Pro Ala Glu Ala Pro Met Pro Ala Glu Pro Ala Pro Pro Gly Pro  
735 740 745

gcc tcc cca ggc ggt gcc cct gag ccc ccc gca gcg gcc cga gct ggc 2308  
Ala Ser Pro Gly Gly Ala Pro Glu Pro Pro Ala Ala Ala Arg Ala Gly  
750 755 760

gga agc ccc acg gcg gtg agg tcc atc ctg acc aag gag cgg cgg ccg 2356  
Gly Ser Pro Thr Ala Val Arg Ser Ile Leu Thr Lys Glu Arg Arg Pro  
765 770 775

gag ggc ggg tac aag gcc gtc tgg ttt ggc gag gac atc ggg acg gag 2404  
Glu Gly Gly Tyr Lys Ala Val Trp Phe Gly Glu Asp Ile Gly Thr Glu  
780 785 790

gca gac gtg gtc gtt ctc aac gcg ccc acc ctg gac gtg gat ggc gcc 2452  
Ala Asp Val Val Val Leu Asn Ala Pro Thr Leu Asp Val Asp Gly Ala  
795 800 805 810

agt gac tcc ggc agc ggc gac gag ggc gag ggc gcg ggg agg ggt ggg 2500  
Ser Asp Ser Gly Ser Gly Asp Glu Gly Glu Gly Ala Gly Arg Gly Gly  
815 820 825

ggt ccc tac gat gca ccc ggt ggt gat gac tcc tac atc taa 2542  
Gly Pro Tyr Asp Ala Pro Gly Gly Asp Asp Ser Tyr Ile  
830 835

gtggcccctc caccctctcc cccagccgca cgggcaactgg aggtctctgct cccccagcct 2602

ccgaccccgag gcagaataaa gcaaggctcc cgaaaccag gccatggcgt ggggcaggcg 2662

cgtaggtccc tgggggcccc attcaactcag tcccctgtcg tcattagcgc ttgagcccag 2722

ES 2 375 865 T3

gtgtgcagat gaggcgggtg gtctggccac gctgtcccca cccaaggct gcagcacttc 2782  
 ccgtaaacca cctgcagtgc ccgccgcctt cccgaggctc tgtgccagct agtctgggaa 2842  
 gttcctctcc cgetctaacc acagcccag gggggtccc ctccccgac ctgcaccaga 2902  
 gatctcaggc acccggctca actcagacct cccgctcccg accctacaca gagattgcct 2962  
 ggggaggctg aggagccgat gcaaaccccc aaggcgacgc acttgggagc cggtggtctc 3022  
 aaacacctgc cgggggtcct agtccccctt tgaatctac atgcttgggt tggagcgag 3082  
 cagtaaacac cctgcccagt gacctggact gaggcgcgt gggggtgggt gcgccgtgtg 3142  
 gcctgagcag gagccagacc aggaggccta ggggtgagag acacattccc ctcgctgctc 3202  
 ccaaagccag agcccaggct gggcgcccat gccagaacc atcaaggat cccttgcggc 3262  
 ttgtcagcac tttccctaat ggaatacac cattaattcc tttccaaatg tttt 3316

<210> 32  
 <211> 839  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 32  
 Met Gly Ser Trp Ala Leu Leu Trp Pro Pro Leu Leu Phe Thr Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Val Arg Pro Pro Gly Thr Met Ala Gln Ala Gln Tyr Cys Ser Val  
 20 25 30  
 Asn Lys Asp Ile Phe Glu Val Glu Glu Asn Thr Asn Val Thr Glu Pro  
 35 40 45  
 Leu Val Asp Ile His Val Pro Glu Gly Gln Glu Val Thr Leu Gly Ala  
 50 55 60  
 Leu Ser Thr Pro Phe Ala Phe Arg Ile Gln Gly Asn Gln Leu Phe Leu  
 65 70 75 80  
 Asn Val Thr Pro Asp Tyr Glu Glu Lys Ser Leu Leu Glu Ala Gln Leu  
 85 90 95  
 Leu Cys Gln Ser Gly Gly Thr Leu Val Thr Gln Leu Arg Val Phe Val  
 100 105 110  
 Ser Val Leu Asp Val Asn Asp Asn Ala Pro Glu Phe Pro Phe Lys Thr  
 115 120 125



ES 2 375 865 T3

Lys Glu Ile Arg Val Glu Glu Asp Thr Lys Val Asn Ser Thr Val Ile  
 130 135 140

Pro Glu Thr Gln Leu Gln Ala Glu Asp Arg Asp Lys Asp Asp Ile Leu  
 145 150 155 160

Phe Tyr Thr Leu Gln Glu Met Thr Ala Gly Ala Ser Asp Tyr Phe Ser  
 165 170 175

Leu Val Ser Val Asn Arg Pro Ala Leu Arg Leu Asp Arg Pro Leu Asp  
 180 185 190

Phe Tyr Glu Arg Pro Asn Met Thr Phe Trp Leu Leu Val Arg Asp Thr  
 195 200 205

Pro Gly Glu Asn Val Glu Pro Ser His Thr Ala Thr Ala Thr Leu Val  
 210 215 220

Leu Asn Val Val Pro Ala Asp Leu Arg Pro Pro Trp Phe Leu Pro Cys  
 225 230 235 240

Thr Phe Ser Asp Gly Tyr Val Cys Ile Gln Ala Gln Tyr His Gly Ala  
 245 250 255

Val Pro Thr Gly His Ile Leu Pro Ser Pro Leu Val Leu Arg Pro Gly  
 260 265 270

Pro Ile Tyr Ala Glu Asp Gly Asp Arg Gly Ile Asn Gln Pro Ile Ile  
 275 280 285

Tyr Ser Ile Phe Arg Gly Asn Val Asn Gly Thr Phe Ile Ile His Pro  
 290 295 300

Asp Ser Gly Asn Leu Thr Val Ala Arg Ser Val Pro Ser Pro Met Thr  
 305 310 315 320

Phe Leu Leu Leu Val Lys Gly Gln Gln Ala Asp Leu Ala Arg Tyr Ser  
 325 330 335

Val Thr Gln Val Thr Val Glu Ala Val Ala Ala Ala Gly Ser Pro Pro  
 340 345 350

Arg Phe Pro Gln Ser Leu Tyr Arg Gly Thr Val Ala Arg Gly Ala Gly  
 355 360 365

ES 2 375 865 T3

370	375	380																	
Ile	Gln	Ala	Gln	Asp	Pro	Glu	Phe	Ser	Asp	Leu	Asn	Ser	Ala	Ile	Thr	385	390	395	400
Tyr	Arg	Ile	Thr	Asn	His	Ser	His	Phe	Arg	Met	Glu	Gly	Glu	Val	Val	405	410	415	
Leu	Thr	Thr	Thr	Thr	Leu	Ala	Gln	Ala	Gly	Ala	Phe	Tyr	Ala	Glu	Val	420	425	430	
Glu	Ala	His	Asn	Thr	Val	Thr	Ser	Gly	Thr	Ala	Thr	Thr	Val	Ile	Glu	435	440	445	
Ile	Gln	Val	Ser	Glu	Gln	Glu	Pro	Pro	Ser	Thr	Glu	Ala	Gly	Gly	Thr	450	455	460	
Thr	Gly	Pro	Trp	Thr	Ser	Thr	Thr	Ser	Glu	Val	Pro	Arg	Pro	Pro	Glu	465	470	475	480
Pro	Ser	Gln	Gly	Pro	Ser	Thr	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Pro	485	490	495	
His	Pro	Pro	Ser	Gly	Thr	Thr	Leu	Arg	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Thr	Pro	500	505	510	
Gly	Gly	Pro	Pro	Gly	Ala	Glu	Asn	Ser	Thr	Ser	His	Gln	Pro	Ala	Thr	515	520	525	
Pro	Gly	Gly	Asp	Thr	Ala	Gln	Thr	Pro	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Gln	Pro	530	535	540	
Met	Pro	Pro	Gly	Val	Gly	Thr	Ser	Thr	Ser	His	Gln	Pro	Ala	Thr	Pro	545	550	555	560
Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Gln	Thr	Pro	Glu	Pro	Gly	Thr	Ser	Gln	Pro	Met	565	570	575	
Pro	Pro	Ser	Met	Gly	Thr	Ser	Thr	Ser	His	Gln	Pro	Ala	Thr	Pro	Gly	580	585	590	
Gly	Gly	Thr	Ala	Gln	Thr	Pro	Glu	Ala	Gly	Thr	Ser	Gln	Pro	Met	Pro	595	600	605	
Pro	Gly	Met	Gly	Thr	Ser	Thr	Ser	His	Gln	Pro	Thr	Thr	Pro	Gly	Gly	610	615	620	

ES 2 375 865 T3

Gly Thr Ala Gln Thr Pro Glu Pro Gly Thr Ser Gln Pro Met Pro Leu  
625 630 635 640

Ser Lys Ser Thr Pro Ser Ser Gly Gly Gly Pro Ser Glu Asp Lys Arg  
645 650 655

Phe Ser Val Val Asp Met Ala Ala Leu Gly Gly Val Leu Gly Ala Leu  
660 665 670

Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Leu Ala Val Leu Val His Lys His Tyr  
675 680 685

Gly Pro Arg Leu Lys Cys Cys Ser Gly Lys Ala Pro Glu Pro Gln Pro  
690 695 700

Gln Gly Phe Asp Asn Gln Ala Phe Leu Pro Asp His Lys Ala Asn Trp  
705 710 715 720

Ala Pro Val Pro Ser Pro Thr His Asp Pro Lys Pro Ala Glu Ala Pro  
725 730 735

Met Pro Ala Glu Pro Ala Pro Pro Gly Pro Ala Ser Pro Gly Gly Ala  
740 745 750

Pro Glu Pro Pro Ala Ala Ala Arg Ala Gly Gly Ser Pro Thr Ala Val  
755 760 765

Arg Ser Ile Leu Thr Lys Glu Arg Arg Pro Glu Gly Gly Tyr Lys Ala  
770 775 780

Val Trp Phe Gly Glu Asp Ile Gly Thr Glu Ala Asp Val Val Val Leu  
785 790 795 800

Asn Ala Pro Thr Leu Asp Val Asp Gly Ala Ser Asp Ser Gly Ser Gly  
805 810 815

Asp Glu Gly Glu Gly Ala Gly Arg Gly Gly Gly Pro Tyr Asp Ala Pro  
820 825 830

Gly Gly Asp Asp Ser Tyr Ile  
835



ES 2 375 865 T3

gag tcg cta gat gag gac ctg gat agg gac ctg tcc tat atc aag atc Glu Ser Leu Asp Glu Asp Leu Asp Arg Asp Leu Ser Tyr Ile Lys Ile 205 210 215	676
atg gat gtg ggc cag agc tac gtg gtg aac cgt gtg gct gac cac atc Met Asp Val Gly Gln Ser Tyr Val Val Asn Arg Val Ala Asp His Ile 220 225 230	724
cag agc cgc atc gta tat tac ctc atg aac atc cac gtg acc ccc cgc Gln Ser Arg Ile Val Tyr Tyr Leu Met Asn Ile His Val Thr Pro Arg 235 240 245 250	772
tcc atc tac ctc tgc cgg cac ggg gag agc gag ctc aac ctc aag ggc Ser Ile Tyr Leu Cys Arg His Gly Glu Ser Glu Leu Asn Leu Lys Gly 255 260 265	820
cgg att ggc ggg gac cca gga ctg tcc cct cgg ggc agg gag ttt gcc Arg Ile Gly Gly Asp Pro Gly Leu Ser Pro Arg Gly Arg Glu Phe Ala 270 275 280	868
aag agt cta gcc cag ttc atc agt gac caa aat atc aag gat ctg aag Lys Ser Leu Ala Gln Phe Ile Ser Asp Gln Asn Ile Lys Asp Leu Lys 285 290 295	916
gtc tgg aca agc cag atg aag agg aca atc cag acg gct gag gca ctg Val Trp Thr Ser Gln Met Lys Arg Thr Ile Gln Thr Ala Glu Ala Leu 300 305 310	964
ggt gtg ccc tat gaa cag tgg aag gtc ctc aac gag atc gat gcg ggc Gly Val Pro Tyr Glu Gln Trp Lys Val Leu Asn Glu Ile Asp Ala Gly 315 320 325 330	1012
gtc tgt gag gaa atg acc tac gag gaa att cag gat aat tat cca ctg Val Cys Glu Glu Met Thr Tyr Glu Glu Ile Gln Asp Asn Tyr Pro Leu 335 340 345	1060
gag ttc gcc ctg cgg gac cag gac aag tac cgg tac cgg tac cct aaa Glu Phe Ala Leu Arg Asp Gln Asp Lys Tyr Arg Tyr Arg Tyr Pro Lys 350 355 360	1108
ggg gag tcc tac gag gac ctg gtc cag aga ctg gag cct gtc atc atg Gly Glu Ser Tyr Glu Asp Leu Val Gln Arg Leu Glu Pro Val Ile Met 365 370 375	1156
gag ctg gag agg caa gag aat gtg ctg gtc atc tgc cac cag gct gtg Glu Leu Glu Arg Gln Glu Asn Val Leu Val Ile Cys His Gln Ala Val 380 385 390	1204
atg cgc tgc ctg ctg gcc tac ttc ctc gac aag gca gca gaa cag ctg Met Arg Cys Leu Leu Ala Tyr Phe Leu Asp Lys Ala Ala Glu Gln Leu 395 400 405 410	1252
ccc tac ctc aag tgt ccg ctg cac aca gtc ctg aag ctg act cct gtg Pro Tyr Leu Lys Cys Pro Leu His Thr Val Leu Lys Leu Thr Pro Val 415 420 425	1300
gca tat ggt tgt aaa gtg gag tcc ata ttc ctg aac gtg gct gct gtg Ala Tyr Gly Cys Lys Val Glu Ser Ile Phe Leu Asn Val Ala Ala Val 430 435 440	1348
aac acg cac cgg gac agg cct cag aac gtg gac atc tca aga cct cca	1396

ES 2 375 865 T3

Asn Thr His Arg Asp Arg Pro Gln Asn Val Asp Ile Ser Arg Pro Pro	
445	450
455	
gag gaa gcc ctt gtc acg gtg cct gct cac cag tga ccatgttcat	1442
Glu Glu Ala Leu Val Thr Val Pro Ala His Gln	
460	465
ccactgtgac cactaggcag gcaactgtct ctgcagaggg ggtcattcca ggcctccag	1502
tgtgtgtgat agtcaccatg ccatgcaggg atattcttga agccacacat ggctggcgga	1562
accagagcc cccaccccag cccacctggc tctttgttga cagtcggcga caaggttgtg	1622
cgtggctcct gacctgctgc taagagtcac ttgaccagac tgcattctga tgggctgcgc	1682
ggaggttgcc cagccccagt ttcttccggc gcagctctta ggtgttact ctcgccagct	1742
cagttggctt tgtgaagtgt gaaaccctac aatgtgaaag gaaagtgctt gctgtgatgt	1802
tcctactgtg gccagctgc ccagcatgga cctggtgact ctccacaggg cctctacat	1862
cctctctgtg gccacttct gagccagagg ccaggtcttc atggggcct gagcttctgc	1922
tgcctctggt gagagggaga gcccttcca tccttaccba ccaggaacta gagccccaac	1982
cacagcagat gcttctctggg cagccactgg ccaggccgtt gtatccatgt cacccttagt	2042
tgtgggcatt catgaaagca atgcgcttgc ttcagcacat tggatgcaca gaaacgtgag	2102
ggcagggggc agttgtggtc gccctcccc agttgtgcat gtaccggct acttaggtat	2162
gcttagggga gctggtggcc aggggtgccc cttcaggcct gctctcacag tgaaccact	2222
tcaagacagg gcaggaagtt accttccctg gtgcacacac cgaagtgctc gagggagagc	2282
tgccgcccc tctccccttc cctggctgtg gacactggca gccaatgggg aggcggcctc	2342
tcccctgttg ctgccgtgt ccacacagga atgtactctg gtggcagaaa catgcatttg	2402
ccataaataa ttcagaaaca aaaaaaaaaa aaaa	2436

<210> 34  
 <211> 469  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 34  
 Met Ala Ser Pro Arg Glu Leu Thr Gln Asn Pro Leu Lys Lys Ile Trp  
 1 5 10 15  
 Met Pro Tyr Ser Asn Gly Arg Pro Ala Leu His Ala Cys Gln Arg Gly  
 20 25 30  
 Val Cys Met Thr Asn Cys Pro Thr Leu Ile Val Met Val Gly Leu Pro  
 35 40 45

ES 2 375 865 T3

Ala Arg Gly Lys Thr Tyr Ile Ser Lys Lys Leu Thr Arg Tyr Leu Asn  
50 55 60

Trp Ile Gly Val Pro Thr Arg Glu Phe Asn Val Gly Gln Tyr Arg Arg  
65 70 75 80

Asp Val Val Lys Thr Tyr Lys Ser Phe Glu Phe Phe Leu Pro Asp Asn  
85 90 95

Glu Glu Gly Leu Lys Ile Arg Lys Gln Cys Ala Leu Ala Ala Leu Arg  
100 105 110

Asp Val Arg Arg Phe Leu Ser Glu Glu Gly Gly His Val Ala Val Phe  
115 120 125

Asp Ala Thr Asn Thr Thr Arg Glu Arg Arg Ala Thr Ile Phe Asn Phe  
130 135 140

Gly Glu Gln Asn Gly Tyr Lys Thr Phe Phe Val Glu Ser Ile Cys Val  
145 150 155 160

Asp Pro Glu Val Ile Ala Ala Asn Ile Val Gln Val Lys Leu Gly Ser  
165 170 175

Pro Asp Tyr Val Asn Arg Asp Ser Asp Glu Ala Thr Glu Asp Phe Met  
180 185 190

Arg Arg Ile Glu Cys Tyr Glu Asn Ser Tyr Glu Ser Leu Asp Glu Asp  
195 200 205

Leu Asp Arg Asp Leu Ser Tyr Ile Lys Ile Met Asp Val Gly Gln Ser  
210 215 220

Tyr Val Val Asn Arg Val Ala Asp His Ile Gln Ser Arg Ile Val Tyr  
225 230 235 240

Tyr Leu Met Asn Ile His Val Thr Pro Arg Ser Ile Tyr Leu Cys Arg  
245 250 255

His Gly Glu Ser Glu Leu Asn Leu Lys Gly Arg Ile Gly Gly Asp Pro  
260 265 270

Gly Leu Ser Pro Arg Gly Arg Glu Phe Ala Lys Ser Leu Ala Gln Phe  
275 280 285





ES 2 375 865 T3

cgaggagagc ggtgccttgc aggg atg ctg cgg gcg gga gca cca acc ggg  
 Met Leu Arg Ala Gly Ala Pro Thr Gly  
 1 5

gac tta ccc cgg gcg gga gaa gtc cac acc ggg acc acc atc atg gca 99  
 Asp Leu Pro Arg Ala Gly Glu Val His Thr Gly Thr Thr Ile Met Ala  
 10 15 20 25

gtg gag ttt gac ggg ggc gtt gtg atg ggt tct gat tcc cga gtg tct 147  
 Val Glu Phe Asp Gly Gly Val Val Met Gly Ser Asp Ser Arg Val Ser  
 30 35 40

gca ggc gag gcg gtg gtg aac cga gtg ttt gac aag ctg tcc ccg ctg 195  
 Ala Gly Glu Ala Val Val Asn Arg Val Phe Asp Lys Leu Ser Pro Leu  
 45 50 55

cac gag cgc atc tac tgt gca ctc tct ggt tca gct gct gat gcc caa 243  
 His Glu Arg Ile Tyr Cys Ala Leu Ser Gly Ser Ala Ala Asp Ala Gln  
 60 65 70

gcc gtg gcc gac atg gcc gcc tac cag ctg gag ctc cat ggg ata gaa 291  
 Ala Val Ala Asp Met Ala Ala Tyr Gln Leu Glu Leu His Gly Ile Glu  
 75 80 85

ctg gag gaa cct cca ctt gtt ttg gct gct gca aat gtg gtg aga aat 339  
 Leu Glu Glu Pro Pro Leu Val Leu Ala Ala Ala Asn Val Val Arg Asn  
 90 95 100 105

atc agc tat aaa tat cga gag gac ttg tct gca cat ctc atg gta gct 387  
 Ile Ser Tyr Lys Tyr Arg Glu Asp Leu Ser Ala His Leu Met Val Ala  
 110 115 120

ggc tgg gac caa cgt gaa gga ggt cag gta tat gga acc ctg gga gga 435  
 Gly Trp Asp Gln Arg Glu Gly Gly Gln Val Tyr Gly Thr Leu Gly Gly  
 125 130 135

atg ctg act cga cag cct ttt gcc att ggt ggc tcc ggc agc acc ttt 483  
 Met Leu Thr Arg Gln Pro Phe Ala Ile Gly Gly Ser Gly Ser Thr Phe  
 140 145 150

atc tat ggt tat gtg gat gca gca tat aag cca ggc atg tct ccc gag 531  
 Ile Tyr Gly Tyr Val Asp Ala Ala Tyr Lys Pro Gly Met Ser Pro Glu  
 155 160 165

gag tgc agg cgc ttc acc aca gac gct att gct ctg gcc atg agc cgg 579  
 Glu Cys Arg Arg Phe Thr Thr Asp Ala Ile Ala Leu Ala Met Ser Arg  
 170 175 180 185

gat ggc tca agc ggg ggt gtc atc tac ctg gtc act att aca gct gcc 627  
 Asp Gly Ser Ser Gly Gly Val Ile Tyr Leu Val Thr Ile Thr Ala Ala  
 190 195 200

ggt gtg gac cat cga gtc atc ttg ggc aat gaa ctg cca aaa ttc tat 675  
 Gly Val Asp His Arg Val Ile Leu Gly Asn Glu Leu Pro Lys Phe Tyr  
 205 210 215

gat gag tga accttcccca gacttctctt tcttattttg taataaactc 724  
 Asp Glu

tctagggcca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 762

ES 2 375 865 T3

<210> 36  
 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 36  
 Met Leu Arg Ala Gly Ala Pro Thr Gly Asp Leu Pro Arg Ala Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Val His Thr Gly Thr Thr Ile Met Ala Val Glu Phe Asp Gly Gly Val  
 20 25 30  
 Val Met Gly Ser Asp Ser Arg Val Ser Ala Gly Glu Ala Val Val Asn  
 35 40 45  
 Arg Val Phe Asp Lys Leu Ser Pro Leu His Glu Arg Ile Tyr Cys Ala  
 50 55 60  
 Leu Ser Gly Ser Ala Ala Asp Ala Gln Ala Val Ala Asp Met Ala Ala  
 65 70 75 80  
 Tyr Gln Leu Glu Leu His Gly Ile Glu Leu Glu Glu Pro Pro Leu Val  
 85 90 95  
 Leu Ala Ala Ala Asn Val Val Arg Asn Ile Ser Tyr Lys Tyr Arg Glu  
 100 105 110  
 Asp Leu Ser Ala His Leu Met Val Ala Gly Trp Asp Gln Arg Glu Gly  
 115 120 125  
 Gly Gln Val Tyr Gly Thr Leu Gly Gly Met Leu Thr Arg Gln Pro Phe  
 130 135 140  
 Ala Ile Gly Gly Ser Gly Ser Thr Phe Ile Tyr Gly Tyr Val Asp Ala  
 145 150 155 160  
 Ala Tyr Lys Pro Gly Met Ser Pro Glu Glu Cys Arg Arg Phe Thr Thr  
 165 170 175  
 Asp Ala Ile Ala Leu Ala Met Ser Arg Asp Gly Ser Ser Gly Gly Val  
 180 185 190  
 Ile Tyr Leu Val Thr Ile Thr Ala Ala Gly Val Asp His Arg Val Ile  
 195 200 205  
 Leu Gly Asn Glu Leu Pro Lys Phe Tyr Asp Glu  
 210 215

<210> 37  
 <211> 509  
 <212> DNA

10

ES 2 375 865 T3

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

5 <222> (39).. (405)

<223> RLP 35

<400> 37

gagcggggcgg cggcggttggc ggcttgtgca gca atg gcc aag atc aag gct cga 54  
 Met Ala Lys Ile Lys Ala Arg  
 1 5

gat ctt cgc ggg aag aag aag gag gag ctg ctg aaa cag ctg gac gac 102  
 Asp Leu Arg Gly Lys Lys Lys Glu Glu Leu Leu Lys Gln Leu Asp Asp  
 10 15 20

ctg aag gtg gag ctg tcc cag ctg cgc gtc gcc aaa gtg aca ggc ggt 150  
 Leu Lys Val Glu Leu Ser Gln Leu Arg Val Ala Lys Val Thr Gly Gly  
 25 30 35

gcg gcc tcc aag ctc tct aag atc cga gtc gtc cgg aaa tcc att gcc 198  
 Ala Ala Ser Lys Leu Ser Lys Ile Arg Val Val Arg Lys Ser Ile Ala  
 40 45 50 55

cgt gtt ctc aca gtt att aac cag act cag aaa gaa aac ctc agg aaa 246  
 Arg Val Leu Thr Val Ile Asn Gln Thr Gln Lys Glu Asn Leu Arg Lys  
 60 65 70

ttc tac aag ggc aag aag tac aag ccc ctg gac ctg cgg cct aag aag 294  
 Phe Tyr Lys Gly Lys Lys Tyr Lys Pro Leu Asp Leu Arg Pro Lys Lys  
 75 80 85

aca cgt gcc atg cgc cgc cgg ctc aac aag cac gag gag aac ctg aag 342  
 Thr Arg Ala Met Arg Arg Arg Leu Asn Lys His Glu Glu Asn Leu Lys  
 90 95 100

acc aag aag cag cag cgg aag gag cgg ctg tac ccg ctg cgg aag tac 390  
 Thr Lys Lys Gln Gln Arg Lys Glu Arg Leu Tyr Pro Leu Arg Lys Tyr  
 105 110 115

gcg gtc aag gcc tga ggggcgcatt gtcaataaag cacagctggc tgagaaaaaa 445  
 Ala Val Lys Ala  
 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 505

aaaa 509

10

<210> 38

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15

<400> 38

Met Ala Lys Ile Lys Ala Arg Asp Leu Arg Gly Lys Lys Lys Glu Glu  
 1 5 10 15

Leu Leu Lys Gln Leu Asp Asp Leu Lys Val Glu Leu Ser Gln Leu Arg  
 20 25 30

Val Ala Lys Val Thr Gly Gly Ala Ala Ser Lys Leu Ser Lys Ile Arg  
 35 40 45

Val Val Arg Lys Ser Ile Ala Arg Val Leu Thr Val Ile Asn Gln Thr  
 50 55 60

Gln Lys Glu Asn Leu Arg Lys Phe Tyr Lys Gly Lys Lys Tyr Lys Pro  
 65 70 75 80

Leu Asp Leu Arg Pro Lys Lys Thr Arg Ala Met Arg Arg Arg Leu Asn  
 85 90 95

Lys His Glu Glu Asn Leu Lys Thr Lys Lys Gln Gln Arg Lys Glu Arg  
 100 105 110

Leu Tyr Pro Leu Arg Lys Tyr Ala Val Lys Ala  
 115 120

<210> 39  
 <211> 538  
 5 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 10 <222> (38) .. (478)  
 <223> RPS16

<400> 39



ES 2 375 865 T3

Met Pro Ser Lys Gly Pro Leu Gln Ser Val Gln Val Phe Gly Arg Lys  
 1 5 10 15

Lys Thr Ala Thr Ala Val Ala His Cys Lys Arg Gly Asn Gly Leu Ile  
 20 25 30

Lys Val Asn Gly Arg Pro Leu Glu Met Ile Glu Pro Arg Thr Leu Gln  
 35 40 45

Tyr Lys Leu Leu Glu Pro Val Leu Leu Leu Gly Lys Glu Arg Phe Ala  
 50 55 60

Gly Val Asp Ile Arg Val Arg Val Lys Gly Gly Gly His Val Ala Gln  
 65 70 75 80

Ile Tyr Ala Ile Arg Gln Ser Ile Ser Lys Ala Leu Val Ala Tyr Tyr  
 85 90 95

Gln Lys Tyr Val Asp Glu Ala Ser Lys Lys Glu Ile Lys Asp Ile Leu  
 100 105 110

Ile Gln Tyr Asp Arg Thr Leu Leu Val Ala Asp Pro Arg Arg Cys Glu  
 115 120 125

Ser Lys Lys Phe Gly Gly Pro Gly Ala Arg Ala Arg Tyr Gln Lys Ser  
 130 135 140

Tyr Arg  
 145

5 <210> 41  
 <211> 2198  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (20).. (1363)  
 <223> TBL2

15 <400> 41

ES 2 375 865 T3

ctgaggtggt tccaccaac atg gag ctc tcg cag atg tcg gag ctc atg ggg	52
Met Glu Leu Ser Gln Met Ser Glu Leu Met Gly	
1 5 10	
ctg tcg gtg ttg ctt ggg ctg ctg gcc ctg atg gcg acg gcg gcg gta	100
Leu Ser Val Leu Leu Gly Leu Leu Ala Leu Met Ala Thr Ala Ala Val	
15 20 25	
gcg cgg ggg tgg ctg cgc gcg ggg gag gag agg agc ggc cgg ccc gcc	148
Ala Arg Gly Trp Leu Arg Ala Gly Glu Glu Arg Ser Gly Arg Pro Ala	
30 35 40	
tgc caa aaa gca aat gga ttt cca cct gac aaa tct tcg gga tcc aag	196
Cys Gln Lys Ala Asn Gly Phe Pro Pro Asp Lys Ser Ser Gly Ser Lys	
45 50 55	
aag cag aaa caa tat cag cgg att cgg aag gag aag cct caa caa cac	244
Lys Gln Lys Gln Tyr Gln Arg Ile Arg Lys Glu Lys Pro Gln Gln His	
60 65 70 75	
aac ttc acc cac cgc ctc ctg gct gca gct ctg aag agc cac agc ggg	292
Asn Phe Thr His Arg Leu Leu Ala Ala Ala Leu Lys Ser His Ser Gly	
80 85 90	
aac ata tct tgc atg gac ttt agc agc aat ggc aaa tac ctg gct acc	340
Asn Ile Ser Cys Met Asp Phe Ser Ser Asn Gly Lys Tyr Leu Ala Thr	
95 100 105	
tgt gca gat gat cgc acc atc cgc atc tgg agc acc aag gac ttc ctg	388
Cys Ala Asp Asp Arg Thr Ile Arg Ile Trp Ser Thr Lys Asp Phe Leu	
110 115 120	
cag cga gag cac cgc agc atg aga gcc aac gtg gag ctg gac cac gcc	436
Gln Arg Glu His Arg Ser Met Arg Ala Asn Val Glu Leu Asp His Ala	
125 130 135	

ES 2 375 865 T3

acc ctg gtg cgc ttc agc cct gac tgc aga gcc ttc atc gtc tgg ctg	484
Thr Leu Val Arg Phe Ser Pro Asp Cys Arg Ala Phe Ile Val Trp Leu	
140 145 150 155	
gcc aac ggg gac acc ctc cgt gtc ttc aag atg acc aag cgg gag gat	532
Ala Asn Gly Asp Thr Leu Arg Val Phe Lys Met Thr Lys Arg Glu Asp	
160 165 170	
ggg ggc tac acc ttc aca gcc acc cca gag gac ttc cct aaa aag cac	580
Gly Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Thr Pro Glu Asp Phe Pro Lys Lys His	
175 180 185	
aag gcg cct gtc atc gac att ggc att gct aac aca ggg aag ttt atc	628
Lys Ala Pro Val Ile Asp Ile Gly Ile Ala Asn Thr Gly Lys Phe Ile	
190 195 200	
atg act gcc tcc agt gac acc act gtc ctc atc tgg agc ctg aag ggt	676
Met Thr Ala Ser Ser Asp Thr Thr Val Leu Ile Trp Ser Leu Lys Gly	
205 210 215	
caa gtg ctg tct acc atc aac acc aac cag atg aac aac aca cac gct	724
Gln Val Leu Ser Thr Ile Asn Thr Asn Gln Met Asn Asn Thr His Ala	
220 225 230 235	
gct gta tct ccc tgt ggc aga ttt gta gcc tcg tgt ggc ttc acc cca	772
Ala Val Ser Pro Cys Gly Arg Phe Val Ala Ser Cys Gly Phe Thr Pro	
240 245 250	
gat gtg aag gtt tgg gaa gtc tgc ttt gga aag aag ggg gag ttc cag	820
Asp Val Lys Val Trp Glu Val Cys Phe Gly Lys Lys Gly Glu Phe Gln	
255 260 265	
gag gtg gtg cga gcc ttc gaa cta aag ggc cac tcc gcg gct gtg cac	868
Glu Val Val Arg Ala Phe Glu Leu Lys Gly His Ser Ala Ala Val His	
270 275 280	
tcg ttt gct ttc tcc aac gac tca cgg agg atg gct tct gtc tcc aag	916
Ser Phe Ala Phe Ser Asn Asp Ser Arg Arg Met Ala Ser Val Ser Lys	
285 290 295	
gat ggt aca tgg aaa ctg tgg gac aca gat gtg gaa tac aag aag aag	964
Asp Gly Thr Trp Lys Leu Trp Asp Thr Asp Val Glu Tyr Lys Lys Lys	
300 305 310 315	
cag gac ccc tac ttg ctg aag aca ggc cgc ttt gaa gag gcg gcg ggt	1012
Gln Asp Pro Tyr Leu Leu Lys Thr Gly Arg Phe Glu Glu Ala Ala Gly	
320 325 330	
gcc gcg ccg tgc cgc ctg gcc ctc tcc ccc aac gcc cag gtc ttg gcc	1060
Ala Ala Pro Cys Arg Leu Ala Leu Ser Pro Asn Ala Gln Val Leu Ala	
335 340 345	
ttg gcc agt ggc agt agt att cat ctc tac aat acc cgg cgg ggc gag	1108
Leu Ala Ser Gly Ser Ser Ile His Leu Tyr Asn Thr Arg Arg Gly Glu	
350 355 360	
aag gag gag tgc ttt gag cgg gtc cat ggc gag tgt atc gcc aac ttg	1156
Lys Glu Glu Cys Phe Glu Arg Val His Gly Glu Cys Ile Ala Asn Leu	
365 370 375	
tcc ttt gac atc act ggc cgc ttt ctg gcc tcc tgt ggg gac cgg gcg	1204



ES 2 375 865 T3

Ser Phe Asp Ile Thr Gly Arg Phe Leu Ala Ser Cys Gly Asp Arg Ala  
 380 385 390 395

gtg cgg ctg ttt cac aac act cct ggc cac cga gcc atg gtg gag gag 1252  
 Val Arg Leu Phe His Asn Thr Pro Gly His Arg Ala Met Val Glu Glu  
 400 405 410

atg cag ggc cac ctg aag cgg gcc tcc aac gag agc acc cgc cag agg 1300  
 Met Gln Gly His Leu Lys Arg Ala Ser Asn Glu Ser Thr Arg Gln Arg  
 415 420 425

ctg cag cag cag ctg acc cag gcc caa gag acc ctg aag agc ctg ggt 1348  
 Leu Gln Gln Gln Leu Thr Gln Ala Gln Glu Thr Leu Lys Ser Leu Gly  
 430 435 440

gcc ctg aag aag tga ctctgggagg gcccggcgca gaggattgag gaggagggat 1403  
 Ala Leu Lys Lys  
 445

ctggcctcct catggcactg ctgccatctt tctcccagg tggaagcctt tcagaaggag 1463

tctcctgggt ttcttactgg tggcctgct tcttcccatt gaaactactc ttgtctactt 1523

aggtctctct cttcttgctg gctgtgactc ctcccctgact agtggccaag gtgcttttct 1583

tctcccagg ccagtggggt ggaatctgtc cccacctggc actgaggaga atggtagaga 1643

ggagaggaga gagagagaga atgtgatttt tggccttgct gcagcacatc ctcacacca 1703

aagaagtttg taaatgttcc agaacaacct agagaacacc tgagtactaa acagcagttt 1763

tgcaaggatg ggagactggg atagcttccc atcacagaac tgtgttccat caaaaagaca 1823

ctaagggatt tccttctggg cctcagttct atttgtaaga tggagaataa tcctctctgt 1883

gaactccttg caaagatgat atgaggctaa gagaatatca agtccccagg tctggaagaa 1943

aagtagaaaa gagtagtact attgtccaat gtcataaaag tggtaaaagt ggggaaccagt 2003

gtgctttgaa accaaattag aaacacattc cttgggaagg caaagttttc tgggacttga 2063

tcatacattt tatatggttg ggacttctct cttcgggaga tgatatcttg ttttaaggaga 2123

cctcttttca gttcatcaag ttcatcagat atttgagtgc ccactctgtg cccaaataaa 2183

tatgagctgg ggatt 2198

<210> 42  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 42  
 Met Glu Leu Ser Gln Met Ser Glu Leu Met Gly Leu Ser Val Leu Leu  
 .1 5 10 15

Gly Leu Leu Ala Leu Met Ala Thr Ala Ala Val Ala Arg Gly Trp Leu  
 20 25 30

5

10

ES 2 375 865 T3

Arg Ala Gly Glu Glu Arg Ser Gly Arg Pro Ala Cys Gln Lys Ala Asn  
 35 40 45

Gly Phe Pro Pro Asp Lys Ser Ser Gly Ser Lys Lys Gln Lys Gln Tyr  
 50 55 60

Gln Arg Ile Arg Lys Glu Lys Pro Gln Gln His Asn Phe Thr His Arg  
 65 70 75 80

Leu Leu Ala Ala Ala Leu Lys Ser His Ser Gly Asn Ile Ser Cys Met  
 85 90 95

Asp Phe Ser Ser Asn Gly Lys Tyr Leu Ala Thr Cys Ala Asp Asp Arg  
 100 105 110

Thr Ile Arg Ile Trp Ser Thr Lys Asp Phe Leu Gln Arg Glu His Arg  
 115 120 125

Ser Met Arg Ala Asn Val Glu Leu Asp His Ala Thr Leu Val Arg Phe  
 130 135 140

Ser Pro Asp Cys Arg Ala Phe Ile Val Trp Leu Ala Asn Gly Asp Thr  
 145 150 155 160

Leu Arg Val Phe Lys Met Thr Lys Arg Glu Asp Gly Gly Tyr Thr Phe  
 165 170 175

Thr Ala Thr Pro Glu Asp Phe Pro Lys Lys His Lys Ala Pro Val Ile  
 180 185 190

Asp Ile Gly Ile Ala Asn Thr Gly Lys Phe Ile Met Thr Ala Ser Ser  
 195 200 205

Asp Thr Thr Val Leu Ile Trp Ser Leu Lys Gly Gln Val Leu Ser Thr  
 210 215 220

Ile Asn Thr Asn Gln Met Asn Asn Thr His Ala Ala Val Ser Pro Cys  
 225 230 235 240

Gly Arg Phe Val Ala Ser Cys Gly Phe Thr Pro Asp Val Lys Val Trp  
 245 250 255

Glu Val Cys Phe Gly Lys Lys Gly Glu Phe Gln Glu Val Val Arg Ala  
 260 265 270

ES 2 375 865 T3

Phe Glu Leu Lys Gly His Ser Ala Ala Val His Ser Phe Ala Phe Ser  
 275 280 285

Asn Asp Ser Arg Arg Met Ala Ser Val Ser Lys Asp Gly Thr Trp Lys  
 290 295 300

Leu Trp Asp Thr Asp Val Glu Tyr Lys Lys Lys Gln Asp Pro Tyr Leu  
 305 310 315 320

Leu Lys Thr Gly Arg Phe Glu Glu Ala Ala Gly Ala Ala Pro Cys Arg  
 325 330 335

Leu Ala Leu Ser Pro Asn Ala Gln Val Leu Ala Leu Ala Ser Gly Ser  
 340 345 350

Ser Ile His Leu Tyr Asn Thr Arg Arg Gly Glu Lys Glu Glu Cys Phe  
 355 360 365

Glu Arg Val His Gly Glu Cys Ile Ala Asn Leu Ser Phe Asp Ile Thr  
 370 375 380

Gly Arg Phe Leu Ala Ser Cys Gly Asp Arg Ala Val Arg Leu Phe His  
 385 390 395 400

Asn Thr Pro Gly His Arg Ala Met Val Glu Glu Met Gln Gly His Leu  
 405 410 415

Lys Arg Ala Ser Asn Glu Ser Thr Arg Gln Arg Leu Gln Gln Gln Leu  
 420 425 430

Thr Gln Ala Gln Glu Thr Leu Lys Ser Leu Gly Ala Leu Lys Lys  
 435 440 445

<210> 43  
 <211> 3317  
 5 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 10 <222> (319) .. (3186)  
 <223> THRAP3

<400> 43

gggctggttg ttccggtgag agctgcagct gcgatctctg tggtagggcc agcctggtgg 60

ccaaaaacgg gatagtccag atttgtctcc tacgggaata ttagagttct cacttttttc 120

15

ES 2 375 865 T3

ttgggctgga gctgaggccg gcttgcatc cagtggcaat cggcgtgagt tctgcttata	180
tgagaagtgt atgctgactt gtaaagtga gaagccagtg gtgctgcggg tgttcttttg	240
gggtagtgtc tgggatccag tacgagttga atcattgttc aaataaggtg taattgaaaa	300
gtgatcctct cttcagag atg tca aaa aca aac aaa tcc aag tct gga tct	351
Met Ser Lys Thr Asn Lys Ser Lys Ser Gly Ser	
1 5 10	
cgc tct tct cgc tca aga tct gca tca aga tct cgt tct cgt tca ttt	399
Arg Ser Ser Arg Ser Arg Ser Ala Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Phe	
15 20 25	
tcg aag tct cgg tcc cga agc cga tct ctc tct cgt tca agg aag cgc	447
Ser Lys Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Leu Ser Arg Ser Arg Lys Arg	
30 35 40	
agg ctg agt tct agg tct cgt tcc aga tca tat tct cca gct cat aac	495
Arg Leu Ser Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Tyr Ser Pro Ala His Asn	
45 50 55	
aga gaa aga aac cac cca aga gta tat cag aat cgg gat ttc cga ggt	543
Arg Glu Arg Asn His Pro Arg Val Tyr Gln Asn Arg Asp Phe Arg Gly	
60 65 70 75	
cac aac aga ggc tat aga agg ccc tat tat ttc cgt ggg cgt aac aga	591
His Asn Arg Gly Tyr Arg Arg Pro Tyr Tyr Phe Arg Gly Arg Asn Arg	
80 85 90	
ggc ttt tat cca tgg ggc caa tat aac cga gga ggc tat gga aac tac	639
Gly Phe Tyr Pro Trp Gly Gln Tyr Asn Arg Gly Gly Tyr Gly Asn Tyr	
95 100 105	
cgc tca aat tgg cag aat tac cgg caa gca tac agt cct cgt cga ggc	687
Arg Ser Asn Trp Gln Asn Tyr Arg Gln Ala Tyr Ser Pro Arg Arg Gly	
110 115 120	
cgt tca aga tcc cgg tcc cca aag aga agg tcc cct tca cca agg tcc	735
Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Lys Arg Arg Ser Pro Ser Pro Arg Ser	
125 130 135	
agg agc cat tct aga aac tct gat aag tcg tct tct gac cgg tca agg	783
Arg Ser His Ser Arg Asn Ser Asp Lys Ser Ser Ser Asp Arg Ser Arg	
140 145 150 155	
cgc tcc tca tcc tcc cgt tct tcc tcc aac cat agc cga gtt gaa tct	831
Arg Ser Ser Ser Ser Arg Ser Ser Ser Asn His Ser Arg Val Glu Ser	
160 165 170	
tct aag cgc aag tct gca aag gag aaa aag tcc tct tct aag gat agc	879
Ser Lys Arg Lys Ser Ala Lys Glu Lys Lys Ser Ser Ser Lys Asp Ser	
175 180 185	
cgg cca tct cag gct gcc ggg gat aac cag gga gat gag gcc aag gag	927
Arg Pro Ser Gln Ala Ala Gly Asp Asn Gln Gly Asp Glu Ala Lys Glu	
190 195 200	
cag aca ttc tct gga ggc acc tct caa gat aca aaa gca tct gag agc	975
Gln Thr Phe Ser Gly Gly Thr Ser Gln Asp Thr Lys Ala Ser Glu Ser	
205 210 215	

ES 2 375 865 T3

tcg aag cca tgg cca gat gcc acc tac ggc act ggt tct gca tca cgg Ser Lys Pro Trp Pro Asp Ala Thr Tyr Gly Thr Gly Ser Ala Ser Arg 220 225 230 235	1023
gcc tca gca gtt tct gag ctg agt cct cgg gag cga agc cca gct ctc Ala Ser Ala Val Ser Glu Leu Ser Pro Arg Glu Arg Ser Pro Ala Leu 240 245 250	1071
aaa agc ccc ctc cag tct gtg gtg gtg agg cgg cgg tca ccc cgt cct Lys Ser Pro Leu Gln Ser Val Val Val Arg Arg Arg Ser Pro Arg Pro 255 260 265	1119
agc ccc gtg cca aaa cct agt cct cca ctt tcc agc aca tcc cag atg Ser Pro Val Pro Lys Pro Ser Pro Pro Leu Ser Ser Thr Ser Gln Met 270 275 280	1167
ggc tca act ctg ccg agt ggt gcc ggg tat cag tct ggg aca cac caa Gly Ser Thr Leu Pro Ser Gly Ala Gly Tyr Gln Ser Gly Thr His Gln 285 290 295	1215
ggt cag ttc gac cat ggt tct ggg tcc ctg agt cca tcc aaa aag agc Gly Gln Phe Asp His Gly Ser Gly Ser Leu Ser Pro Ser Lys Lys Ser 300 305 310 315	1263
cct gtg ggt aag agt cca cca tcc act ggc tcc aca tat ggc tca tct Pro Val Gly Lys Ser Pro Pro Ser Thr Gly Ser Thr Tyr Gly Ser Ser 320 325 330	1311
cag aag gag gag agt gct gct tca gga gga gca gcc tat aca aag agg Gln Lys Glu Glu Ser Ala Ala Ser Gly Gly Ala Ala Tyr Thr Lys Arg 335 340 345	1359
tat cta gaa gag cag aag aca gag aat gga aaa gat aag gaa cag aaa Tyr Leu Glu Glu Gln Lys Thr Glu Asn Gly Lys Asp Lys Glu Gln Lys 350 355 360	1407
caa aca aat acc gat aaa gaa aaa ata aaa gag aaa ggg agc ttc tct Gln Thr Asn Thr Asp Lys Glu Lys Ile Lys Glu Lys Gly Ser Phe Ser 365 370 375	1455
gac aca ggc ttg ggt gat gga aaa atg aaa tct gat tct ttt gct ccc Asp Thr Gly Leu Gly Asp Gly Lys Met Lys Ser Asp Sér Phe Ala Pro 380 385 390 395	1503
aaa act gat tct gag aag cct ttt cgg ggc agt cag tct ccc aaa agg Lys Thr Asp Ser Glu Lys Pro Phe Arg Gly Ser Gln Ser Pro Lys Arg 400 405 410	1551
tat aag ctc cga gat gac ttt gag aag aag atg gct gac ttc cac aag Tyr Lys Leu Arg Asp Asp Phe Glu Lys Lys Met Ala Asp Phe His Lys 415 420 425	1599
gag gag atg gat gat caa gat aag gac aaa gct aag gga aga aag gaa Glu Glu Met Asp Asp Gln Asp Lys Asp Lys Ala Lys Gly Arg Lys Glu 430 435 440	1647
tct gag ttt gat gat gaa ccc aaa ttt atg tct aaa gtc ata ggt gca Ser Glu Phe Asp Asp Glu Pro Lys Phe Met Ser Lys Val Ile Gly Ala 445 450 455	1695

ES 2 375 865 T3

aac aaa aac cag gag gag gag aag tca ggc aaa tgg gag ggc ctg gta Asn Lys Asn Gln Glu Glu Glu Lys Ser Gly Lys Trp Glu Gly Leu Val 460 465 470 475	1743
tat gca cct cca ggg aag gaa aag cag aga aaa aca gag gag ctg gag Tyr Ala Pro Pro Gly Lys Glu Lys Gln Arg Lys Thr Glu Glu Leu Glu 480 485 490	1791
gag gag tct ttc cca gag aga tcc aaa aag gaa gat cgg ggc aag aga Glu Glu Ser Phe Pro Glu Arg Ser Lys Lys Glu Asp Arg Gly Lys Arg 495 500 505	1839
agc gaa ggt ggg cac agg ggc ttt gtg cct gag aag aat ttc cga gtg Ser Glu Gly Gly His Arg Gly Phe Val Pro Glu Lys Asn Phe Arg Val 510 515 520	1887
act gct tat aaa gca gtc cag gag aaa agc tca tca cct ccc cca aga Thr Ala Tyr Lys Ala Val Gln Glu Lys Ser Ser Pro Pro Pro Arg 525 530 535	1935
aag acc tct gag agc cga gac aag ctg gga gcg aaa gga gat ttt ccc Lys Thr Ser Glu Ser Arg Asp Lys Leu Gly Ala Lys Gly Asp Phe Pro 540 545 550 555	1983
aca gga aag tct tcc ttt tcc att act cga gag gca cag gtc aat gtc Thr Gly Lys Ser Ser Phe Ser Ile Thr Arg Glu Ala Gln Val Asn Val 560 565 570	2031
cgg atg gac tct ttt gat gag gac ctc gca cga ccc agt ggc tta ttg Arg Met Asp Ser Phe Asp Glu Asp Leu Ala Arg Pro Ser Gly Leu Leu 575 580 585	2079
gct cag gaa cgc aag ctt tgc cga gat cta gtc cat agc aac aaa aag Ala Gln Glu Arg Lys Leu Cys Arg Asp Leu Val His Ser Asn Lys Lys 590 595 600	2127
gaa cag gag ttt cgt tcc att ttc cag cac ata caa tca gct cag tct Glu Gln Glu Phe Arg Ser Ile Phe Gln His Ile Gln Ser Ala Gln Ser 605 610 615	2175
cag cgt agc ccc tca gaa ctg ttt gcc caa cat ata gtg acc att gtt Gln Arg Ser Pro Ser Glu Leu Phe Ala Gln His Ile Val Thr Ile Val 620 625 630 635	2223
cac cat gtt aaa gag cat cac ttt ggg tcc tca gga atg aca tta cat His His Val Lys Glu His His Phe Gly Ser Ser Gly Met Thr Leu His 640 645 650	2271
gaa cgc ttt act aaa tac cta aag aga gga act gag cag gag gca gcc Glu Arg Phe Thr Lys Tyr Leu Lys Arg Gly Thr Glu Gln Glu Ala Ala 655 660 665	2319
aaa aac aag aaa agc cca gag ata cac agg aga ata gac att tcc ccc Lys Asn Lys Lys Ser Pro Glu Ile His Arg Arg Ile Asp Ile Ser Pro 670 675 680	2367
agt aca ttc aga aaa cat ggt ttg gct cat gat gaa atg aaa agt ccc Ser Thr Phe Arg Lys His Gly Leu Ala His Asp Glu Met Lys Ser Pro 685 690 695	2415
cgg gaa cct ggc tac aag gct gag gga aaa tac aaa gat gat cct gtt	2463

ES 2 375 865 T3

Arg	Glu	Pro	Gly	Tyr	Lys	Ala	Glu	Gly	Lys	Tyr	Lys	Asp	Asp	Pro	Val		
700					705					710					715		
gat	ctc	cgc	ctt	gat	att	gaa	cgt	cgt	aaa	aaa	cat	aag	gag	aga	gat	2511	
Asp	Leu	Arg	Leu	Asp	Ile	Glu	Arg	Arg	Lys	Lys	His	Lys	Glu	Arg	Asp		
				720					725					730			
ctt	aaa	cga	ggt	aaa	tcg	aga	gaa	tca	gtg	gat	tcc	cga	gac	tcc	agt	2559	
Leu	Lys	Arg	Gly	Lys	Ser	Arg	Glu	Ser	Val	Asp	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser		
			735					740					745				
cac	tca	agg	gaa	agg	tca	gct	gaa	aaa	aca	gag	aaa	act	cat	aaa	gga	2607	
His	Ser	Arg	Glu	Arg	Ser	Ala	Glu	Lys	Thr	Glu	Lys	Thr	His	Lys	Gly		
		750					755					760					
tca	aag	aaa	cag	aag	aag	cat	cgg	aga	gca	aga	gac	agg	tcc	aga	tcc	2655	
Ser	Lys	Lys	Gln	Lys	Lys	His	Arg	Arg	Ala	Arg	Asp	Arg	Ser	Arg	Ser		
	765					770					775						
tcc	tcc	tct	tcc	tcc	cag	tca	tct	cac	tcc	tac	aaa	gca	gaa	gag	tac	2703	
Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Gln	Ser	Ser	His	Ser	Tyr	Lys	Ala	Glu	Glu	Tyr		
780					785					790					795		
act	gaa	gag	aca	gag	gaa	aga	gag	gag	agc	acc	acg	ggc	ttt	gac	aaa	2751	
Thr	Glu	Glu	Thr	Glu	Glu	Arg	Glu	Glu	Ser	Thr	Thr	Gly	Phe	Asp	Lys		
				800					805					810			
tca	aga	ctg	ggg	acc	aaa	gac	ttt	gtg	ggt	cca	agt	gaa	aga	gga	ggt	2799	
Ser	Arg	Leu	Gly	Thr	Lys	Asp	Phe	Val	Gly	Pro	Ser	Glu	Arg	Gly	Gly		
			815					820						825			
ggc	aga	gct	cga	gga	acc	ttt	cag	ttt	cga	gcc	aga	gga	aga	ggc	tgg	2847	
Gly	Arg	Ala	Arg	Gly	Thr	Phe	Gln	Phe	Arg	Ala	Arg	Gly	Arg	Gly	Trp		
			830				835					840					
ggc	aga	ggc	aac	tac	tct	ggg	aac	aat	aac	aac	aac	agc	aac	aac	gat	2895	
Gly	Arg	Gly	Asn	Tyr	Ser	Gly	Asn	Asn	Asn	Asn	Asn	Ser	Asn	Asn	Asp		
	845					850						855					
ttt	caa	aaa	aga	aac	cgg	gaa	gag	gag	tgg	gac	cca	gag	tac	aca	ccc	2943	
Phe	Gln	Lys	Arg	Asn	Arg	Glu	Glu	Glu	Trp	Asp	Pro	Glu	Tyr	Thr	Pro		
860					865					870					875		
aaa	agc	aag	aag	tat	tac	ttg	cat	gat	gac	cgt	gaa	ggc	gaa	ggc	agt	2991	
Lys	Ser	Lys	Lys	Tyr	Tyr	Leu	His	Asp	Asp	Arg	Glu	Gly	Glu	Gly	Ser		
				880					885					890			
gac	aag	tgg	gtg	agc	cgg	ggc	cgg	ggc	cga	gga	gcc	ttt	cct	cgg	ggt	3039	
Asp	Lys	Trp	Val	Ser	Arg	Gly	Arg	Gly	Arg	Gly	Ala	Phe	Pro	Arg	Gly		
			895					900					905				
cgg	ggc	cgg	ttc	atg	ttc	cgg	aaa	tca	agt	acc	agc	ccc	aag	tgg	gcc	3087	
Arg	Gly	Arg	Phe	Met	Phe	Arg	Lys	Ser	Ser	Thr	Ser	Pro	Lys	Trp	Ala		
			910				915					920					
cat	gac	aag	ttc	agt	ggg	gag	gaa	ggg	gag	att	gaa	gac	gac	gag	agt	3135	
His	Asp	Lys	Phe	Ser	Gly	Glu	Glu	Gly	Glu	Ile	Glu	Asp	Asp	Glu	Ser		
	925				930					935							
ggg	aca	gag	aac	cga	gaa	gag	aag	gac	aat	ata	cag	ccc	aca	acc	gag	3183	
Gly	Thr	Glu	Asn	Arg	Glu	Glu	Lys	Asp	Asn	Ile	Gln	Pro	Thr	Thr	Glu		





ES 2 375 865 T3

	180		185		190														
Ala	Gly	Asp	Asn	Gln	Gly	Asp	Glu	Ala	Lys	Glu	Gln	Thr	Phe	Ser	Gly				
	195						200					205							
Gly	Thr	Ser	Gln	Asp	Thr	Lys	Ala	Ser	Glu	Ser	Ser	Lys	Pro	Trp	Pro				
	210					215					220								
Asp	Ala	Thr	Tyr	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Ala	Ser	Ala	Val	Ser				
225					230					235					240				
Glu	Leu	Ser	Pro	Arg	Glu	Arg	Ser	Pro	Ala	Leu	Lys	Ser	Pro	Leu	Gln				
				245					250						255				
Ser	Val	Val	Val	Arg	Arg	Arg	Ser	Pro	Arg	Pro	Ser	Pro	Val	Pro	Lys				
			260					265					270						
Pro	Ser	Pro	Pro	Leu	Ser	Ser	Thr	Ser	Gln	Met	Gly	Ser	Thr	Leu	Pro				
		275					280					285							
Ser	Gly	Ala	Gly	Tyr	Gln	Ser	Gly	Thr	His	Gln	Gly	Gln	Phe	Asp	His				
	290					295					300								
Gly	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Pro	Ser	Lys	Lys	Ser	Pro	Val	Gly	Lys	Ser				
305					310					315					320				
Pro	Pro	Ser	Thr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Gly	Ser	Ser	Gln	Lys	Glu	Glu	Ser				
				325					330						335				
Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ala	Ala	Tyr	Thr	Lys	Arg	Tyr	Leu	Glu	Glu	Gln				
			340					345					350						
Lys	Thr	Glu	Asn	Gly	Lys	Asp	Lys	Glu	Gln	Lys	Gln	Thr	Asn	Thr	Asp				
		355					360					365							
Lys	Glu	Lys	Ile	Lys	Glu	Lys	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Thr	Gly	Leu	Gly				
	370					375					380								
Asp	Gly	Lys	Met	Lys	Ser	Asp	Ser	Phe	Ala	Pro	Lys	Thr	Asp	Ser	Glu				
385					390					395					400				
Lys	Pro	Phe	Arg	Gly	Ser	Gln	Ser	Pro	Lys	Arg	Tyr	Lys	Leu	Arg	Asp				
				405					410					415					

Gln Asp Lys Asp Lys Ala Lys Gly Arg Lys Glu Ser Glu Phe Asp Asp  
 435 440 445

Glu Pro Lys Phe Met Ser Lys Val Ile Gly Ala Asn Lys Asn Gln Glu  
 450 455 460

Glu Glu Lys Ser Gly Lys Trp Glu Gly Leu Val Tyr Ala Pro Pro Gly  
 465 470 475 480

Lys Glu Lys Gln Arg Lys Thr Glu Glu Leu Glu Glu Glu Ser Phe Pro  
 485 490 495

Glu Arg Ser Lys Lys Glu Asp Arg Gly Lys Arg Ser Glu Gly Gly His  
 500 505 510

Arg Gly Phe Val Pro Glu Lys Asn Phe Arg Val Thr Ala Tyr Lys Ala  
 515 520 525

Val Gln Glu Lys Ser Ser Ser Pro Pro Pro Arg Lys Thr Ser Glu Ser  
 530 535 540

Arg Asp Lys Leu Gly Ala Lys Gly Asp Phe Pro Thr Gly Lys Ser Ser  
 545 550 555 560

Phe Ser Ile Thr Arg Glu Ala Gln Val Asn Val Arg Met Asp Ser Phe  
 565 570 575

Asp Glu Asp Leu Ala Arg Pro Ser Gly Leu Leu Ala Gln Glu Arg Lys  
 580 585 590

Leu Cys Arg Asp Leu Val His Ser Asn Lys Lys Glu Gln Glu Phe Arg  
 595 600 605

Ser Ile Phe Gln His Ile Gln Ser Ala Gln Ser Gln Arg Ser Pro Ser  
 610 615 620

Glu Leu Phe Ala Gln His Ile Val Thr Ile Val His His Val Lys Glu  
 625 630 635 640

His His Phe Gly Ser Ser Gly Met Thr Leu His Glu Arg Phe Thr Lys  
 645 650 655

ES 2 375 865 T3

Pro Glu Ile His Arg Arg Ile Asp Ile Ser Pro Ser Thr Phe Arg Lys  
675 680 685

His Gly Leu Ala His Asp Glu Met Lys Ser Pro Arg Glu Pro Gly Tyr  
690 695 700

Lys Ala Glu Gly Lys Tyr Lys Asp Asp Pro Val Asp Leu Arg Leu Asp  
705 710 715 720

Ile Glu Arg Arg Lys Lys His Lys Glu Arg Asp Leu Lys Arg Gly Lys  
725 730 735

Ser Arg Glu Ser Val Asp Ser Arg Asp Ser Ser His Ser Arg Glu Arg  
740 745 750

Ser Ala Glu Lys Thr Glu Lys Thr His Lys Gly Ser Lys Lys Gln Lys  
755 760 765

Lys His Arg Arg Ala Arg Asp Arg Ser Arg Ser Ser Ser Ser Ser  
770 775 780

Gln Ser Ser His Ser Tyr Lys Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Glu Thr Glu  
785 790 795 800

Glu Arg Glu Glu Ser Thr Thr Gly Phe Asp Lys Ser Arg Leu Gly Thr  
805 810 815

Lys Asp Phe Val Gly Pro Ser Glu Arg Gly Gly Gly Arg Ala Arg Gly  
820 825 830

Thr Phe Gln Phe Arg Ala Arg Gly Arg Gly Trp Gly Arg Gly Asn Tyr  
835 840 845

Ser Gly Asn Asn Asn Asn Asn Ser Asn Asn Asp Phe Gln Lys Arg Asn  
850 855 860

Arg Glu Glu Glu Trp Asp Pro Glu Tyr Thr Pro Lys Ser Lys Lys Tyr  
865 870 875 880

Tyr Leu His Asp Asp Arg Glu Gly Glu Gly Ser Asp Lys Trp Val Ser  
885 890 895

ES 2 375 865 T3

Phe Arg Lys Ser Ser Thr Ser Pro Lys Trp Ala His Asp Lys Phe Ser  
 915 920 925

Gly Glu Glu Gly Glu Ile Glu Asp Asp Glu Ser Gly Thr Glu Asn Arg  
 930 935 940

Glu Glu Lys Asp Asn Ile Gln Pro Thr Thr Glu  
 945 950 955

<210> 45  
 <211> 1610  
 5 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 10 <222> (133) .. (1421)  
 <223> kininogen 1

<400> 45  
 ggggagtgcc ctgagttctg aggcagagag gaggacagaa gaaacaagag gctggagatt 60  
 gtcaaattca gtatcccagt tggctcttga ttcttggtga aaccatccct cagctcctag 120  
 agggagattg ttagatc atg aaa cta att acc atc ctt ttc ctc tgc tcc 170  
 Met Lys Leu Ile Thr Ile Leu Phe Leu Cys Ser  
 1 5 10  
 agg cta cta cta agt tta acc cag gaa tca cag tcc gag gaa att gac 218  
 Arg Leu Leu Leu Ser Leu Thr Gln Glu Ser Gln Ser Glu Glu Ile Asp  
 15 20 25  
 tgc aat gac aag gat tta ttt aaa gct gtg gat gct gct ctg aag aaa 266  
 Cys Asn Asp Lys Asp Leu Phe Lys Ala Val Asp Ala Ala Leu Lys Lys  
 30 35 40  
 tat aac agt caa aac caa agt aac aac cag ttt gta ttg tac cgc ata 314  
 Tyr Asn Ser Gln Asn Gln Ser Asn Asn Gln Phe Val Leu Tyr Arg Ile  
 45 50 55  
 act gaa gcc act aag acg gtt ggc tct gac acg ttt tat tcc ttc aag 362  
 Thr Glu Ala Thr Lys Thr Val Gly Ser Asp Thr Phe Tyr Ser Phe Lys  
 60 65 70 75  
 tac gaa atc aag gag ggg gat tgt cct gtt caa agt ggc aaa acc tgg 410  
 Tyr Glu Ile Lys Glu Gly Asp Cys Pro Val Gln Ser Gly Lys Thr Trp  
 80 85 90  
 cag gac tgt gag tac aag gat gct gca aaa gca gcc act gga gaa tgc 458  
 Gln Asp Cys Glu Tyr Lys Asp Ala Ala Lys Ala Ala Thr Gly Glu Cys  
 95 100 105  
 acg gca acc gtg ggg aag agg agc agt acg aaa ttc tcc gtg gct acc 506  
 Thr Ala Thr Val Gly Lys Arg Ser Ser Thr Lys Phe Ser Val Ala Thr  
 110 115 120  
 cag acc tgc cag att act cca gcc gag ggc cct gtg gtg aca gcc cag 554

ES 2 375 865 T3

Gln Thr Cys Gln Ile Thr Pro Ala Glu Gly Pro Val Val Thr Ala Gln 125 130 135	
tac gac tgc ctc ggc tgt gtg cat cct ata tca acg cag agc cca gac Tyr Asp Cys Leu Gly Cys Val His Pro Ile Ser Thr Gln Ser Pro Asp 140 145 150 155	602
ctg gag ccc att ctg aga cac ggc att cag tac ttt aac aac aac act Leu Glu Pro Ile Leu Arg His Gly Ile Gln Tyr Phe Asn Asn Asn Thr 160 165 170	650
caa cat tcc tcc ctc ttc atg ctt aat gaa gta aaa cgg gcc caa aga Gln His Ser Ser Leu Phe Met Leu Asn Glu Val Lys Arg Ala Gln Arg 175 180 185	698
cag gtg gtg gct gga ttg aac ttt cga atg acc tac tca att gtg caa Gln Val Val Ala Gly Leu Asn Phe Arg Met Thr Tyr Ser Ile Val Gln 190 195 200	746
acg aat tgt tcc aaa gag aat ttt ctg ttc tta act cca gac tgc aag Thr Asn Cys Ser Lys Glu Asn Phe Leu Phe Leu Thr Pro Asp Cys Lys 205 210 215	794
tcc ctt tgg aat ggt gat acc ggt gaa tgt aca gat aat gca tac atc Ser Leu Trp Asn Gly Asp Thr Gly Glu Cys Thr Asp Asn Ala Tyr Ile 220 225 230 235	842
gat att cag cta cga att gct tcc ttc tca cag aac tgt gac att tat Asp Ile Gln Leu Arg Ile Ala Ser Phe Ser Gln Asn Cys Asp Ile Tyr 240 245 250	890
cca ggg aag gat ttt gta caa cca cct acc aag att tgc gtg ggc tgc Pro Gly Lys Asp Phe Val Gln Pro Pro Thr Lys Ile Cys Val Gly Cys 255 260 265	938
ccc aga gat ata ccc acc aac agc cca gag ctg gag gag aca ctg act Pro Arg Asp Ile Pro Thr Asn Ser Pro Glu Leu Glu Glu Thr Leu Thr 270 275 280	986
cac acc atc aca aag ctt aat gca gag aat aac gca act ttc tat ttc His Thr Ile Thr Lys Leu Asn Ala Glu Asn Asn Ala Thr Phe Tyr Phe 285 290 295	1034
aag att gac aat gtg aaa aaa gca aga gta cag gtg gtg gct ggc aag Lys Ile Asp Asn Val Lys Lys Ala Arg Val Gln Val Val Ala Gly Lys 300 305 310 315	1082
aaa tat ttt att gac ttc gtg gcc agg gaa acc aca tgt tcc aag gaa Lys Tyr Phe Ile Asp Phe Val Ala Arg Glu Thr Thr Cys Ser Lys Glu 320 325 330	1130
agt aat gaa gag ttg acc gaa agc tgt gag acc aaa aaa ctt ggc caa Ser Asn Glu Glu Leu Thr Glu Ser Cys Glu Thr Lys Lys Leu Gly Gln 335 340 345	1178
agc cta gat tgc aac gct gaa gtt tat gtg gta ccc tgg gag aaa aaa Ser Leu Asp Cys Asn Ala Glu Val Tyr Val Val Pro Trp Glu Lys Lys 350 355 360	1226

ES 2 375 865 T3

365	370	375	
aaa agg cct cca ggt ttt tca cct ttc cga tca tca cga ata ggg gaa			1322
Lys Arg Pro Pro Gly Phe Ser Pro Phe Arg Ser Ser Arg Ile Gly Glu			
380	385	390	395
ata aaa gaa gaa aca act agt cac cta agg tcc tgc gag tac aag ggt			1370
Ile Lys Glu Glu Thr Thr Ser His Leu Arg Ser Cys Glu Tyr Lys Gly			
	400	405	410
cga ccc cca aag gca ggg gca gag cca gca tct gag agg gag gtc tct			1418
Arg Pro Pro Lys Ala Gly Ala Glu Pro Ala Ser Glu Arg Glu Val Ser			
	415	420	425
tga ccaatgggca gaatcttcac tccaggcaca tagccccaac tacctctgcc			1471
agcaaccttg agaggaagga caagaagaaa gatgggatag aatttaaata gagaagaatg			1531
ccattttatc actctgcctc tgggtgaaat aaagatcagt cttgatgttc caaaaaaaaa			1591
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa			1610

<210> 46  
 <211> 427  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 46

Met	Lys	Leu	Ile	Thr	Ile	Leu	Phe	Leu	Cys	Ser	Arg	Leu	Leu	Leu	Ser
1				5					10						15
Leu	Thr	Gln	Glu	Ser	Gln	Ser	Glu	Glu	Ile	Asp	Cys	Asn	Asp	Lys	Asp
			20					25					30		
Leu	Phe	Lys	Ala	Val	Asp	Ala	Ala	Leu	Lys	Lys	Tyr	Asn	Ser	Gln	Asn
		35					40					45			
Gln	Ser	Asn	Asn	Gln	Phe	Val	Leu	Tyr	Arg	Ile	Thr	Glu	Ala	Thr	Lys
	50					55					60				
Thr	Val	Gly	Ser	Asp	Thr	Phe	Tyr	Ser	Phe	Lys	Tyr	Glu	Ile	Lys	Glu
65					70					75					80
Gly	Asp	Cys	Pro	Val	Gln	Ser	Gly	Lys	Thr	Trp	Gln	Asp	Cys	Glu	Tyr
				85					90					95	
Lys	Asp	Ala	Ala	Lys	Ala	Ala	Thr	Gly	Glu	Cys	Thr	Ala	Thr	Val	Gly
			100					105					110		
Lys	Arg	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Ser	Val	Ala	Thr	Gln	Thr	Cys	Gln	Ile
		115					120					125			

ES 2 375 865 T3

Thr Pro Ala Glu Gly Pro Val Val Thr Ala Gln Tyr Asp Cys Leu Gly  
 130 135 140

Cys Val His Pro Ile Ser Thr Gln Ser Pro Asp Leu Glu Pro Ile Leu  
 145 150 155 160

Arg His Gly Ile Gln Tyr Phe Asn Asn Asn Thr Gln His Ser Ser Leu  
 165 170 175

Phe Met Leu Asn Glu Val Lys Arg Ala Gln Arg Gln Val Val Ala Gly  
 180 185 190

Leu Asn Phe Arg Met Thr Tyr Ser Ile Val Gln Thr Asn Cys Ser Lys  
 195 200 205

Glu Asn Phe Leu Phe Leu Thr Pro Asp Cys Lys Ser Leu Trp Asn Gly  
 210 215 220

Asp Thr Gly Glu Cys Thr Asp Asn Ala Tyr Ile Asp Ile Gln Leu Arg  
 225 230 235 240

Ile Ala Ser Phe Ser Gln Asn Cys Asp Ile Tyr Pro Gly Lys Asp Phe  
 245 250 255

Val Gln Pro Pro Thr Lys Ile Cys Val Gly Cys Pro Arg Asp Ile Pro  
 260 265 270

Thr Asn Ser Pro Glu Leu Glu Glu Thr Leu Thr His Thr Ile Thr Lys  
 275 280 285

Leu Asn Ala Glu Asn Asn Ala Thr Phe Tyr Phe Lys Ile Asp Asn Val  
 290 295 300

Lys Lys Ala Arg Val Gln Val Val Ala Gly Lys Lys Tyr Phe Ile Asp  
 305 310 315 320

Phe Val Ala Arg Glu Thr Thr Cys Ser Lys Glu Ser Asn Glu Glu Leu  
 325 330 335

Thr Glu Ser Cys Glu Thr Lys Lys Leu Gly Gln Ser Leu Asp Cys Asn  
 340 345 350

ES 2 375 865 T3

Asn Cys Gln Pro Leu Gly Met Ile Ser Leu Met Lys Arg Pro Pro Gly  
370 375 380

Phe Ser Pro Phe Arg Ser Ser Arg Ile Gly Glu Ile Lys Glu Glu Thr  
385 390 395 400

Thr Ser His Leu Arg Ser Cys Glu Tyr Lys Gly Arg Pro Pro Lys Ala  
405 410 415

Gly Ala Glu Pro Ala Ser Glu Arg Glu Val Ser  
420 425

<210> 47  
<211> 2997  
5 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
10 <222> (61) .. (2541)  
<223> elaC

<400> 47





ES 2 375 865 T3

aag gaa acc ggg ctt cca aag tgt gta ctt tct gga cct cca caa ctg	492
Lys Glu Thr Gly Leu Pro Lys Cys Val Leu Ser Gly Pro Pro Gln Leu	
130 135 140	
gaa aaa tac ctc gaa gca atc aaa ata ttt tct ggt cca ttg aaa gga	540
Glu Lys Tyr Leu Glu Ala Ile Lys Ile Phe Ser Gly Pro Leu Lys Gly	
145 150 155 160	
ata gaa ctg gct gtg cgg ccc cac tct gcc cca gaa tac gag gat gaa	588
Ile Glu Leu Ala Val Arg Pro His Ser Ala Pro Glu Tyr Glu Asp Glu	
165 170 175	
acc atg aca gtt tac cag atc ccc ata cac agt gaa cag agg agg gga	636
Thr Met Thr Val Tyr Gln Ile Pro Ile His Ser Glu Gln Arg Arg Gly	
180 185 190	
aag cac caa cca tgg cag agt cca gaa agg cct ctc agc agg ctc agt	684
Lys His Gln Pro Trp Gln Ser Pro Glu Arg Pro Leu Ser Arg Leu Ser	
195 200 205	
cca gag cga tct tca gac tcc gag ttg aat gaa aat gag cca cac ctt	732
Pro Glu Arg Ser Ser Asp Ser Glu Leu Asn Glu Asn Glu Pro His Leu	
210 215 220	
cca cat ggt gtt agc cag aga aga ggg gtc agg gac tct tcc ctg gtc	780
Pro His Gly Val Ser Gln Arg Arg Gly Val Arg Asp Ser Ser Leu Val	
225 230 235 240	
gta gct ttc atc tgt aag ctt cac tta aag aga gga aac ttc ttg gtg	828
Val Ala Phe Ile Cys Lys Leu His Leu Lys Arg Gly Asn Phe Leu Val	
245 250 255	
ctc aaa gca aag gag atg ggc ctc cca gtt ggg aca gct gcc atc gct	876
Leu Lys Ala Lys Glu Met Gly Leu Pro Val Gly Thr Ala Ala Ile Ala	
260 265 270	
ccc atc att gct gct gtc aag gac ggg aaa agc atc act cat gaa gga	924
Pro Ile Ile Ala Ala Val Lys Asp Gly Lys Ser Ile Thr His Glu Gly	
275 280 285	
aga gag att ttg gct gaa gag ctg tgt act cct cca gat cct ggt gct	972
Arg Glu Ile Leu Ala Glu Glu Leu Cys Thr Pro Pro Asp Pro Gly Ala	
290 295 300	
gct ttt gtg gtg gta gaa tgt cca gat gaa agc ttc att caa ccc atc	1020
Ala Phe Val Val Val Glu Cys Pro Asp Glu Ser Phe Ile Gln Pro Ile	
305 310 315 320	
tgt gag aat gcc acc ttt cag agg tac caa gga aag gca gat gcc ccc	1068
Cys Glu Asn Ala Thr Phe Gln Arg Tyr Gln Gly Lys Ala Asp Ala Pro	
325 330 335	
gtg gcc ttg gtg gtt cac atg gcc cca gca tct gtg ctt gtg gac agc	1116
Val Ala Leu Val Val His Met Ala Pro Ala Ser Val Leu Val Asp Ser	
340 345 350	
agg tac cag cag tgg atg gag agg ttt ggg cct gac acc cag cac ttg	1164
Arg Tyr Gln Gln Trp Met Glu Arg Phe Gly Pro Asp Thr Gln His Leu	
355 360 365	

ES 2 375 865 T3

gtc ctg aat gag aac tgt gcc tca gtt cac aac ctt cgc agc cac aag	1212
Val Leu Asn Glu Asn Cys Ala Ser Val His Asn Leu Arg Ser His Lys	
370 375 380	
att caa acc cag ctc aac ctc atc cac ccg gac atc ttc ccc ctg ctc	1260
Ile Gln Thr Gln Leu Asn Leu Ile His Pro Asp Ile Phe Pro Leu Leu	
385 390 395 400	
acc agt ttc cgc tgt aag aag gag ggc ccc acc ctc agt gtg ccc atg	1308
Thr Ser Phe Arg Cys Lys Lys Glu Gly Pro Thr Leu Ser Val Pro Met	
405 410 415	
gtt cag ggt gaa tgc ctc ctc aag tac cag ctc cgt ccc agg agg gag	1356
Val Gln Gly Glu Cys Leu Leu Lys Tyr Gln Leu Arg Pro Arg Arg Glu	
420 425 430	
tgg cag agg gat gcc att att act tgc aat cct gag gaa ttc ata gtt	1404
Trp Gln Arg Asp Ala Ile Ile Thr Cys Asn Pro Glu Glu Phe Ile Val	
435 440 445	
gag gcg ctg cag ctt ccc aac ttc cag cag agc gtg cag gag tac agg	1452
Glu Ala Leu Gln Leu Pro Asn Phe Gln Gln Ser Val Gln Glu Tyr Arg	
450 455 460	
agg agt gcg cag gac ggc cca gcc cca gca gag aaa aga agt cag tac	1500
Arg Ser Ala Gln Asp Gly Pro Ala Pro Ala Glu Lys Arg Ser Gln Tyr	
465 470 475 480	
cca gaa atc atc ttc ctt gga aca ggg tct gcc atc ccg atg aag att	1548
Pro Glu Ile Ile Phe Leu Gly Thr Gly Ser Ala Ile Pro Met Lys Ile	
485 490 495	
cga aat gtc agt gcc aca ctt gtc aac ata agc ccc gac acg tct ctg	1596
Arg Asn Val Ser Ala Thr Leu Val Asn Ile Ser Pro Asp Thr Ser Leu	
500 505 510	
cta ctg gac tgt ggt gag ggc acg ttt ggg cag ctg tgc cgt cat tac	1644
Leu Leu Asp Cys Gly Glu Gly Thr Phe Gly Gln Leu Cys Arg His Tyr	
515 520 525	
gga gac cag gtg gac agg gtc ctg ggc acc ctg gct gct gtg ttt gtg	1692
Gly Asp Gln Val Asp Arg Val Leu Gly Thr Leu Ala Ala Val Phe Val	
530 535 540	
tcc cac ctg cac gca gat cac cac acg ggc ttg cca agt atc ttg ctg	1740
Ser His Leu His Ala Asp His His Thr Gly Leu Pro Ser Ile Leu Leu	
545 550 555 560	
cag aga gaa cgc gcc ttg gca tct ttg gga aag ccg ctt cac cct ttg	1788
Gln Arg Glu Arg Ala Leu Ala Ser Leu Gly Lys Pro Leu His Pro Leu	
565 570 575	
ctg gtg gtt gcc ccc aac cag ctc aaa gcc tgg ctc cag cag tac cac	1836
Leu Val Val Ala Pro Asn Gln Leu Lys Ala Trp Leu Gln Gln Tyr His	
580 585 590	
aac cag tgc cag gag gtc ctg cac cac atc agt atg att cct gcc aaa	1884
Asn Gln Cys Gln Glu Val Leu His His Ile Ser Met Ile Pro Ala Lys	
595 600 605	

ES 2 375 865 T3

Cys 610	Leu	Gln	Glu	Gly	Ala	Glu	Ile	Ser	Ser	Pro	Ala	Val	Glu	Arg	Leu	
						615					620					
atc	agt	tcg	ctg	ttg	cga	aca	tgt	gat	ttg	gaa	gag	ttt	cag	acc	tgt	1980
Ile	Ser	Ser	Leu	Leu	Arg	Thr	Cys	Asp	Leu	Glu	Glu	Phe	Gln	Thr	Cys	
625					630					635					640	
ctg	gtg	cgg	cac	tgc	aag	cat	gcg	ttt	ggc	tgt	gcg	ctg	gtg	cac	acc	2028
Leu	Val	Arg	His	Cys	Lys	His	Ala	Phe	Gly	Cys	Ala	Leu	Val	His	Thr	
				645					650					655		
tct	ggc	tgg	aaa	gtg	gtc	tat	tcc	ggg	gac	acc	atg	ccc	tgc	gag	gct	2076
Ser	Gly	Trp	Lys	Val	Val	Tyr	Ser	Gly	Asp	Thr	Met	Pro	Cys	Glu	Ala	
			660					665					670			
ctg	gtc	cgg	atg	ggg	aaa	gat	gcc	acc	ctc	ctg	ata	cat	gaa	gcc	acc	2124
Leu	Val	Arg	Met	Gly	Lys	Asp	Ala	Thr	Leu	Leu	Ile	His	Glu	Ala	Thr	
			675				680						685			
ctg	gaa	gat	ggt	ttg	gaa	gag	gaa	gca	gtg	gaa	aag	aca	cac	agc	aca	2172
Leu	Glu	Asp	Gly	Leu	Glu	Glu	Glu	Ala	Val	Glu	Lys	Thr	His	Ser	Thr	
	690					695					700					
acg	tcc	caa	gcc	atc	agc	gtg	ggg	atg	cgg	atg	aac	gcg	gag	ttc	att	2220
Thr	Ser	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Gly	Met	Arg	Met	Asn	Ala	Glu	Phe	Ile	
705					710					715					720	
atg	ctg	aac	cac	ttc	agc	cag	cgc	tat	gcc	aag	gtc	ccc	ctc	ttc	agc	2268
Met	Leu	Asn	His	Phe	Ser	Gln	Arg	Tyr	Ala	Lys	Val	Pro	Leu	Phe	Ser	
				725					730					735		
ccc	aac	ttc	agc	gag	aaa	gtg	gga	ggt	gcc	ttt	gac	cac	atg	aag	gtc	2316
Pro	Asn	Phe	Ser	Glu	Lys	Val	Gly	Val	Ala	Phe	Asp	His	Met	Lys	Val	
				740				745					750			
tgc	ttt	gga	gac	ttt	cca	aca	atg	ccc	aag	ctg	att	ccc	cca	ctg	aaa	2364
Cys	Phe	Gly	Asp	Phe	Pro	Thr	Met	Pro	Lys	Leu	Ile	Pro	Pro	Leu	Lys	
		755					760					765				
gcc	ctg	ttt	gct	ggc	gac	atc	gag	gag	atg	gag	gag	cgc	agg	gag	aag	2412
Ala	Leu	Phe	Ala	Gly	Asp	Ile	Glu	Glu	Met	Glu	Glu	Arg	Arg	Glu	Lys	
						775						780				
cgg	gag	ctg	cgg	cag	gtg	cgg	gcg	gcc	ctc	ctg	tcc	agg	gag	ctg	gca	2460
Arg	Glu	Leu	Arg	Gln	Val	Arg	Ala	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Glu	Leu	Ala	
785					790					795					800	
ggc	ggc	ctg	gag	gat	ggg	gag	cct	cag	cag	aag	cgg	gcc	cac	aca	gag	2508
Gly	Gly	Leu	Glu	Asp	Gly	Glu	Pro	Gln	Gln	Lys	Arg	Ala	His	Thr	Glu	
				805					810					815		
gag	cca	cag	gcc	aag	aag	gtc	aga	gcc	cag	tga	agatctggga	gaccctgaac				2561
Glu	Pro	Gln	Ala	Lys	Lys	Val	Arg	Ala	Gln							
				820				825								
tcagaaggct	gtgtgtcttc	tgccccacgc				acgcaccctg				atctgccctc				cttgctgcta	2621	
gaagctgaag	agcacggctc	cccaggaggc				agctcaggat				aggtggtatg				gagctgtgcc	2681	
gaggcttggg	ctccacata	agcactagtc				tatagatgcc				tcttaggact				ggtgcctggc	2741	

ES 2 375 865 T3

acagccgcgg gccaggaggc tgccacacgg aagcaagcag atgaactaat ttcatttcaa 2801  
 ggcagttttt aaagaagtca tggaacaga cggcggcacc tttcctctaa tccagcaaag 2861  
 tgattccctg cacaccagag acaagcagag taacaggatc agtgggtcta agtgtccgag 2921  
 acttaacgaa aatagtattt cagctgcaat aaagattgag tttgcaaaaa aaaaaaaaaa 2981  
 aaaaaaaaaa aaaaaa 2997

<210> 48  
 <211> 826  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 48

Met Trp Ala Leu Cys Ser Leu Leu Arg Ser Ala Ala Gly Arg Thr Met  
 1 5 10 15  
 Ser Gln Gly Arg Thr Ile Ser Gln Ala Pro Ala Arg Arg Glu Arg Pro  
 20 25 30  
 Arg Lys Asp Pro Leu Arg His Leu Arg Thr Arg Glu Lys Arg Gly Pro  
 35 40 45  
 Ser Gly Cys Ser Gly Gly Pro Asn Thr Val Tyr Leu Gln Val Val Ala  
 50 55 60  
 Ala Gly Ser Arg Asp Ser Gly Ala Ala Leu Tyr Val Phe Ser Glu Phe  
 65 70 75 80  
 Asn Arg Tyr Leu Phe Asn Cys Gly Glu Gly Val Gln Arg Leu Met Gln  
 85 90 95  
 Glu His Lys Leu Lys Val Ala Arg Leu Asp Asn Ile Phe Leu Thr Arg  
 100 105 110  
 Met His Trp Ser Asn Val Gly Gly Leu Ser Gly Met Ile Leu Thr Leu  
 115 120 125  
 Lys Glu Thr Gly Leu Pro Lys Cys Val Leu Ser Gly Pro Pro Gln Leu  
 130 135 140  
 Glu Lys Tyr Leu Glu Ala Ile Lys Ile Phe Ser Gly Pro Leu Lys Gly  
 145 150 155 160  
 Ile Glu Leu Ala Val Arg Pro His Ser Ala Pro Glu Tyr Glu Asp Glu  
 165 170 175

ES 2 375 865 T3

Thr Met Thr Val Tyr Gln Ile Pro Ile His Ser Glu Gln Arg Arg Gly  
 180 185 190

Lys His Gln Pro Trp Gln Ser Pro Glu Arg Pro Leu Ser Arg Leu Ser  
 195 200 205

Pro Glu Arg Ser Ser Asp Ser Glu Leu Asn Glu Asn Glu Pro His Leu  
 210 215 220

Pro His Gly Val Ser Gln Arg Arg Gly Val Arg Asp Ser Ser Leu Val  
 225 230 235 240

Val Ala Phe Ile Cys Lys Leu His Leu Lys Arg Gly Asn Phe Leu Val  
 245 250 255

Leu Lys Ala Lys Glu Met Gly Leu Pro Val Gly Thr Ala Ala Ile Ala  
 260 265 270

Pro Ile Ile Ala Ala Val Lys Asp Gly Lys Ser Ile Thr His Glu Gly  
 275 280 285

Arg Glu Ile Leu Ala Glu Glu Leu Cys Thr Pro Pro Asp Pro Gly Ala  
 290 295 300

Ala Phe Val Val Val Glu Cys Pro Asp Glu Ser Phe Ile Gln Pro Ile  
 305 310 315 320

Cys Glu Asn Ala Thr Phe Gln Arg Tyr Gln Gly Lys Ala Asp Ala Pro  
 325 330 335

Val Ala Leu Val Val His Met Ala Pro Ala Ser Val Leu Val Asp Ser  
 340 345 350

Arg Tyr Gln Gln Trp Met Glu Arg Phe Gly Pro Asp Thr Gln His Leu  
 355 360 365

Val Leu Asn Glu Asn Cys Ala Ser Val His Asn Leu Arg Ser His Lys  
 370 375 380

Ile Gln Thr Gln Leu Asn Leu Ile His Pro Asp Ile Phe Pro Leu Leu  
 385 390 395 400

Thr Ser Phe Arg Cys Lys Lys Glu Gly Pro Thr Leu Ser Val Pro Met  
 405 410 415

ES 2 375 865 T3

Val Gln Gly Glu Cys Leu Leu Lys Tyr Gln Leu Arg Pro Arg Arg Glu  
 420 425 430

Trp Gln Arg Asp Ala Ile Ile Thr Cys Asn Pro Glu Glu Phe Ile Val  
 435 440 445

Glu Ala Leu Gln Leu Pro Asn Phe Gln Gln Ser Val Gln Glu Tyr Arg  
 450 455 460

Arg Ser Ala Gln Asp Gly Pro Ala Pro Ala Glu Lys Arg Ser Gln Tyr  
 465 470 475 480

Pro Glu Ile Ile Phe Leu Gly Thr Gly Ser Ala Ile Pro Met Lys Ile  
 485 490 495

Arg Asn Val Ser Ala Thr Leu Val Asn Ile Ser Pro Asp Thr Ser Leu  
 500 505 510

Leu Leu Asp Cys Gly Glu Gly Thr Phe Gly Gln Leu Cys Arg His Tyr  
 515 520 525

Gly Asp Gln Val Asp Arg Val Leu Gly Thr Leu Ala Ala Val Phe Val  
 530 535 540

Ser His Leu His Ala Asp His His Thr Gly Leu Pro Ser Ile Leu Leu  
 545 550 555 560

Gln Arg Glu Arg Ala Leu Ala Ser Leu Gly Lys Pro Leu His Pro Leu  
 565 570 575

Leu Val Val Ala Pro Asn Gln Leu Lys Ala Trp Leu Gln Gln Tyr His  
 580 585 590

Asn Gln Cys Gln Glu Val Leu His His Ile Ser Met Ile Pro Ala Lys  
 595 600 605

Cys Leu Gln Glu Gly Ala Glu Ile Ser Ser Pro Ala Val Glu Arg Leu  
 610 615 620

Ile Ser Ser Leu Leu Arg Thr Cys Asp Leu Glu Glu Phe Gln Thr Cys  
 625 630 635 640

ES 2 375 865 T3

	660		665		670														
Leu	Val	Arg	Met	Gly	Lys	Asp	Ala	Thr	Leu	Leu	Ile	His	Glu	Ala	Thr				
		675					680					685							
Leu	Glu	Asp	Gly	Leu	Glu	Glu	Glu	Ala	Val	Glu	Lys	Thr	His	Ser	Thr				
	690					695					700								
Thr	Ser	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Gly	Met	Arg	Met	Asn	Ala	Glu	Phe	Ile				
705					710					715					720				
Met	Leu	Asn	His	Phe	Ser	Gln	Arg	Tyr	Ala	Lys	Val	Pro	Leu	Phe	Ser				
				725					730						735				
Pro	Asn	Phe	Ser	Glu	Lys	Val	Gly	Val	Ala	Phe	Asp	His	Met	Lys	Val				
			740					745					750						
Cys	Phe	Gly	Asp	Phe	Pro	Thr	Met	Pro	Lys	Leu	Ile	Pro	Pro	Leu	Lys				
		755					760					765							
Ala	Leu	Phe	Ala	Gly	Asp	Ile	Glu	Glu	Met	Glu	Glu	Arg	Arg	Glu	Lys				
	770					775					780								
Arg	Glu	Leu	Arg	Gln	Val	Arg	Ala	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Glu	Leu	Ala				
785					790					795					800				
Gly	Gly	Leu	Glu	Asp	Gly	Glu	Pro	Gln	Gln	Lys	Arg	Ala	His	Thr	Glu				
				805					810					815					
Glu	Pro	Gln	Ala	Lys	Lys	Val	Arg	Ala	Gln										
		820						825											

- <210> 49
- 5 <211> 943
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <220>
- 10 <221> CDS
- <222> (415) .. (771)
- <400> 49



```

aatccgggc ccttggtccc ccgcgcgggc gcgggtggat ctctcggget ctgacttggt      60
ttcgggtcac cttcaggctt cagccaggca cctgacgcct ctttcccctc acggtgccag      120
ggccggggccg aactacattt cccaggaggc tccgcggcca ggtgcaaaca gcgccgtgct      180
gactacattt cccagacagc cttgcggcgg cccgggcctt aaagegtcca tttcccagcg      240

gccctccgct gcgagaccgc agcccttctc tggagtctca gagccgcaag acaccagac      300
tcccagagga ccttgcgctcg ggcaagaaag actacacctt ccagaggcct ctgcggcgcc      360
gcgacaggaa gcggcgggcg agccgagtgt ccttgcgcgt ggatccgagc gacc atg
                                     Met
                                     1
gtg gcc cgg gtg tgg tcg ctg atg agg ttc ctc atc aag gga agt gtg      465
Val Ala Arg Val Trp Ser Leu Met Arg Phe Leu Ile Lys Gly Ser Val
                    5                                10                                15

gct ggg ggc gcc gtc tac ctg gtg tac gac cag gag ctg ctg ggg ccc      513
Ala Gly Gly Ala Val Tyr Leu Val Tyr Asp Gln Glu Leu Leu Gly Pro
                    20                                25                                30

agc gac aag agc cag gca gcc cta cag aag gct ggg gag gtg gtc ccc      561
Ser Asp Lys Ser Gln Ala Ala Leu Gln Lys Ala Gly Glu Val Val Pro
                    35                                40                                45

ccc gcc atg tac cag ttc agc cag tac gtg tgt cag cag aca ggc ctg      609
Pro Ala Met Tyr Gln Phe Ser Gln Tyr Val Cys Gln Gln Thr Gly Leu
50                                55                                60                                65

cag ata ccc cag ctc cca gcc cct cca aag att tac ttt ccc atc cgt      657
Gln Ile Pro Gln Leu Pro Ala Pro Pro Lys Ile Tyr Phe Pro Ile Arg
                    70                                75                                80

gac tcc tgg aat gca ggc atc atg acg gtg atg tca gct ctg tcg gtg      705
Asp Ser Trp Asn Ala Gly Ile Met Thr Val Met Ser Ala Leu Ser Val
                    85                                90                                95

gcc ccc tcc aag gcc cgc gag tac tcc aag gag ggc tgg gag tat gtg      753
Ala Pro Ser Lys Ala Arg Glu Tyr Ser Lys Glu Gly Trp Glu Tyr Val
                    100                                105                                110

aag gcg cgc acc aag tag cgagtcagca ggggccgect gccccggcca      801
Lys Ala Arg Thr Lys
                    115

gaacgggcag ggctgccact gacctgaaga ctccggactg ggacccact ccgagggcag      861
ctcccggcct tgccggcca ataaaggact tcagaagtga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      921
aaaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa      943

```

ES 2 375 865 T3

<211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 50

Met Val Ala Arg Val Trp Ser Leu Met Arg Phe Leu Ile Lys Gly Ser  
 1 5 10 15

Val Ala Gly Gly Ala Val Tyr Leu Val Tyr Asp Gln Glu Leu Leu Gly  
 20 25 30

Pro Ser Asp Lys Ser Gln Ala Ala Leu Gln Lys Ala Gly Glu Val Val  
 35 40 45

Pro Pro Ala Met Tyr Gln Phe Ser Gln Tyr Val Cys Gln Gln Thr Gly  
 50 55 60

Leu Gln Ile Pro Gln Leu Pro Ala Pro Pro Lys Ile Tyr Phe Pro Ile  
 65 70 75 80

Arg Asp Ser Trp Asn Ala Gly Ile Met Thr Val Met Ser Ala Leu Ser  
 85 90 95

Val Ala Pro Ser Lys Ala Arg Glu Tyr Ser Lys Glu Gly Trp Glu Tyr  
 100 105 110

Val Lys Ala Arg Thr Lys  
 115

10 <210> 51  
 <211> 1605  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1) .. (444)

<400> 51

ES 2 375 865 T3

ggg gct tgc agt ttg atc tca gat tgc tgt gct agc aat cag cga gac	48
Gly Ala Cys Ser Leu Ile Ser Asp Cys Cys Ala Ser Asn Gln Arg Asp	
1 5 10 15	
tcc gtg ggc gta gga ccc tcc gag cca ggt gca gga tat aat ctc gtg	96
Ser Val Gly Val Gly Pro Ser Glu Pro Gly Ala Gly Tyr Asn Leu Val	
20 25 30	
gtg cgc cat ttt tta agc cgg tcc gaa agg cgc aat att cgg gtg gga	144
Val Arg His Phe Leu Ser Arg Ser Glu Arg Arg Asn Ile Arg Val Gly	
35 40 45	
gtg acc cga ttt tcc agt ggt tgg att tca tcc ctt act ggt ctc aac	192
Val Thr Arg Phe Ser Ser Gly Trp Ile Ser Ser Leu Thr Gly Leu Asn	
50 55 60	
caa aat att cct gtt gga atc atg atg ata atc ata gca gca ctt ttc	240
Gln Asn Ile Pro Val Gly Ile Met Met Ile Ile Ile Ala Ala Leu Phe	
65 70 75 80	
aca gca tca gca gtc atc tca cta gtt atg ttc aaa aaa gta cat gga	288
Thr Ala Ser Ala Val Ile Ser Leu Val Met Phe Lys Lys Val His Gly	
85 90 95	

ES 2 375 865 T3

```

cta tat cgc aca aca ggt gct agt ttt gag aag gcc caa cag gag ttt      336
Leu Tyr Arg Thr Thr Gly Ala Ser Phe Glu Lys Ala Gln Gln Glu Phe
                100                      105                      110

gca aca ggt gtg atg tcc aac aaa act gtc cag acc gca gct gca aat      384
Ala Thr Gly Val Met Ser Asn Lys Thr Val Gln Thr Ala Ala Ala Asn
                115                      120                      125

gca gct tca act gca gca tct agt gca gct cag aat gct ttc aag ggt      432
Ala Ala Ser Thr Ala Ala Ser Ser Ala Ala Gln Asn Ala Phe Lys Gly
                130                      135                      140

aac cag att taa gaatcttcaa acaatacact gttacctttt gactgtacct      484
Asn Gln Ile
145

ttttctccag ttactgtatt ctacaaatat ttttatgttc aaaacacaca gtacagacag      544

catggatatt tctgtttcac ttgtgcatgg gctaaaacca ggaaaacttc cttgtcttat      604

tactttacct aatagtttct taatatttca gtgccccttg cagaaaaaat attacatgct      664

aaataaatat tctccatatt tttgggggat gacattcagt gaattatttc agtggtgacc      724

cactgaaaat taataatggt acttatgatt aaaaacgcat ttaatactaa ctgcagtagt      784

tctttcaaga atctttagag ataaggattg cacattggaa aagtaaacca tgtttcattc      844

ctttttccct atttatattg aaagaaatag gccagcagag acttagggat tttaaattgg      904

cttgcttttt agctgtttca gtcaccagtg aagagcctat gtgcattttg tagtagataa      964

tgtaaaattht gtcacttttt tcttttcttt tttttagaat agctgatatt ttgataacaa     1024

tctctaattt gcatgggcac cacatttctt atattaaag aattagtgtt ttggcttctg     1084

tactgcttat ggttgtagga ttcaggggtt aatggaatca cagaaatgat attctgcaag     1144

aatttctttt aaataaaaag tttgggggtg caatataaga agtttatata atatgcagta     1204

cattatccaa aagagaaggt agttaatgca gtagaaagta gtggaataa ttccttttta     1264

aaaaaatttc ggtagtcata tagtaacatt ttgctatatg aaaactttgg tatattctgt     1324

ggttacaact aagattgtgt ctggcagctc ttttttgggg atgtgtgtgt gtgattttta     1384

acagaggtat taaaggctag cctaactggt gtctaaaaag attgtacagt atttaaggga     1444

ttttcctttt agcttttcat ctccagtggc attaaacata aaaagaccct ggcatttttt     1504

cacatacttg aatccctaaa tgcacctgct tttcactttt tgagacagac tgaatatatc     1564

taaaatttcc agcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a                                1605

```

<210> 52  
 <211> 147  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

ES 2 375 865 T3

<400> 52

Gly Ala Cys Ser Leu Ile Ser Asp Cys Cys Ala Ser Asn Gln Arg Asp  
1 5 10 15

Ser Val Gly Val Gly Pro Ser Glu Pro Gly Ala Gly Tyr Asn Leu Val  
20 25 30

Val Arg His Phe Leu Ser Arg Ser Glu Arg Arg Asn Ile Arg Val Gly  
35 40 45

Val Thr Arg Phe Ser Ser Gly Trp Ile Ser Ser Leu Thr Gly Leu Asn  
50 55 60

Gln Asn Ile Pro Val Gly Ile Met Met Ile Ile Ile Ala Ala Leu Phe  
65 70 75 80

Thr Ala Ser Ala Val Ile Ser Leu Val Met Phe Lys Lys Val His Gly  
85 90 95

Leu Tyr Arg Thr Thr Gly Ala Ser Phe Glu Lys Ala Gln Gln Glu Phe  
100 105 110

Ala Thr Gly Val Met Ser Asn Lys Thr Val Gln Thr Ala Ala Ala Asn  
115 120 125

Ala Ala Ser Thr Ala Ala Ser Ser Ala Ala Gln Asn Ala Phe Lys Gly  
130 135 140

Asn Gln Ile  
145

- 5 <210> 53
- <211> 2963
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens

- 10 <220>
- <221> CDS
- <222> (34) .. (2826)

<400> 53

gtgagaagcc tcctggcaga cactggagcc acg atg aag ccc cca agg cct gtc 54  
Met Lys Pro Pro Arg Pro Val  
1 5

cgt acc tgc agc aaa gtt ctc gtc ctg ctt tca ctg ctg gcc atc cac 102  
Arg Thr Cys Ser Lys Val Leu Val Leu Leu Ser Leu Leu Ala Ile His  
10 15 20

cag acc act act gcc gaa aag aat ggc atc gac atc tac agc ctc acc 150

ES 2 375 865 T3

Gln	Thr	Thr	Thr	Ala	Glu	Lys	Asn	Gly	Ile	Asp	Ile	Tyr	Ser	Leu	Thr		
	25					30					35						
gtg	gac	tcc	agg	gtc	tca	tcc	cga	ttt	gcc	cac	acg	gtc	gtc	acc	agc		198
Val	Asp	Ser	Arg	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Ala	His	Thr	Val	Val	Thr	Ser		
40				45					50					55			
cga	gtg	gtc	aat	agg	gcc	aat	acg	gta	cag	gag	gcc	acc	ttc	cag	atg		246
Arg	Val	Val	Asn	Arg	Ala	Asn	Thr	Val	Gln	Glu	Ala	Thr	Phe	Gln	Met		
				60					65					70			
gag	ctg	ccc	aag	aaa	gcc	ttc	atc	acc	aac	ttc	tcc	atg	aac	atc	gat		294
Glu	Leu	Pro	Lys	Lys	Ala	Phe	Ile	Thr	Asn	Phe	Ser	Met	Asn	Ile	Asp		
			75				80						85				
ggc	atg	acc	tac	cca	ggg	atc	atc	aag	gag	aag	gct	gaa	gcc	cag	gca		342
Gly	Met	Thr	Tyr	Pro	Gly	Ile	Ile	Lys	Glu	Lys	Ala	Glu	Ala	Gln	Ala		
		90					95					100					
cag	tac	agc	gca	gca	gtg	gcc	aag	gga	aag	aac	gct	ggc	ctc	gtc	aag		390
Gln	Tyr	Ser	Ala	Ala	Val	Ala	Lys	Gly	Lys	Asn	Ala	Gly	Leu	Val	Lys		
	105					110					115						
gcc	acc	ggg	aga	aac	atg	gag	cag	ttc	cag	gtg	tcg	gtc	agt	gtg	gct		438
Ala	Thr	Gly	Arg	Asn	Met	Glu	Gln	Phe	Gln	Val	Ser	Val	Ser	Val	Ala		
120					125					130					135		
ccc	aat	gcc	aag	atc	acc	ttt	gag	ctg	gtc	tat	gag	gag	ctg	ctc	aag		486
Pro	Asn	Ala	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Leu	Val	Tyr	Glu	Glu	Leu	Leu	Lys		
				140					145					150			
cgg	cgt	ttg	ggg	gtg	tac	gag	ctg	ctg	ctg	aaa	gtg	cgg	ccc	cag	cag		534
Arg	Arg	Leu	Gly	Val	Tyr	Glu	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Arg	Pro	Gln	Gln		
			155					160					165				
ctg	gtc	aag	cac	ctg	cag	atg	gac	att	cac	atc	ttc	gag	ccc	cag	ggc		582
Leu	Val	Lys	His	Leu	Gln	Met	Asp	Ile	His	Ile	Phe	Glu	Pro	Gln	Gly		
		170					175					180					
atc	agc	ttt	ctg	gag	aca	gag	agc	acc	ttc	atg	acc	aac	cag	ctg	gta		630
Ile	Ser	Phe	Leu	Glu	Thr	Glu	Ser	Thr	Phe	Met	Thr	Asn	Gln	Leu	Val		
	185					190					195						
gac	gcc	ctc	acc	acc	tgg	cag	aat	aag	acc	aag	gct	cac	atc	cgg	ttc		678
Asp	Ala	Leu	Thr	Thr	Trp	Gln	Asn	Lys	Thr	Lys	Ala	His	Ile	Arg	Phe		
200					205					210				215			
aag	cca	aca	ctt	tcc	cag	cag	caa	aag	tcc	cca	gag	cag	caa	gaa	aca		726
Lys	Pro	Thr	Leu	Ser	Gln	Gln	Gln	Lys	Ser	Pro	Glu	Gln	Gln	Glu	Thr		
				220					225					230			
gtc	ctg	gac	ggc	aac	ctc	att	atc	cgc	tat	gat	gtg	gac	cgg	gcc	atc		774
Val	Leu	Asp	Gly	Asn	Leu	Ile	Ile	Arg	Tyr	Asp	Val	Asp	Arg	Ala	Ile		
			235					240					245				
tcc	ggg	ggc	tcc	att	cag	atc	gag	aac	ggc	tac	ttt	gta	cac	tac	ttt		822
Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Gln	Ile	Glu	Asn	Gly	Tyr	Phe	Val	His	Tyr	Phe		
		250					255					260					
gcc	ccc	gag	ggc	cta	acc	aca	atg	ccc	aag	aat	gtg	gtc	ttt	gtc	att		870
Ala	Pro	Glu	Gly	Leu	Thr	Thr	Met	Pro	Lys	Asn	Val	Val	Phe	Val	Ile		



ES 2 375 865 T3

ttc caa acg gag tcc agt gtg gca gag cag gag gcg gag ttc cag agc Phe Gln Thr Glu Ser Ser Val Ala Glu Gln Glu Ala Glu Phe Gln Ser 520 525 530 535	1638
ccc aag tat atc ttc cac aac ttc atg gag agg ctc tgg gca tac ctg Pro Lys Tyr Ile Phe His Asn Phe Met Glu Arg Leu Trp Ala Tyr Leu 540 545 550	1686
act atc cag cag ctg ctg gag caa act gtc tcc gca tcc gac gct gat Thr Ile Gln Gln Leu Leu Glu Gln Thr Val Ser Ala Ser Asp Ala Asp 555 560 565	1734
cag cag gcc ctc cgg aac caa gcg ctg aat tta tca ctt gcc tac agc Gln Gln Ala Leu Arg Asn Gln Ala Leu Asn Leu Ser Leu Ala Tyr Ser 570 575 580	1782
ttt gtc acg cct ctc aca tct atg gta gtc acc aaa ccc gat gac caa Phe Val Thr Pro Leu Thr Ser Met Val Val Thr Lys Pro Asp Asp Gln 585 590 595	1830
gag cag tct caa gtt gct gag aag ccc atg gaa ggc gaa agt aga aac Glu Gln Ser Gln Val Ala Glu Lys Pro Met Glu Gly Glu Ser Arg Asn 600 605 610 615	1878
agg aat gtc cac tca ggt tcc act ttc ttc aaa tat tat ctc cag gga Arg Asn Val His Ser Gly Ser Thr Phe Phe Lys Tyr Tyr Leu Gln Gly 620 625 630	1926
gca aaa ata cca aaa cca gag gct tcc ttt tct cca aga aga gga tgg Ala Lys Ile Pro Lys Pro Glu Ala Ser Phe Ser Pro Arg Arg Gly Trp 635 640 645	1974
aat aga caa gct gga gct gct ggc tcc cgg atg aat ttc aga cct ggg Asn Arg Gln Ala Gly Ala Ala Gly Ser Arg Met Asn Phe Arg Pro Gly 650 655 660	2022
gtt ctc agc tcc agg caa ctt gga ctc cca gga cct cct gat gtt cct Val Leu Ser Ser Arg Gln Leu Gly Leu Pro Gly Pro Pro Asp Val Pro 665 670 675	2070
gac cat gct gct tac cac ccc ttc cgc cgt ctg gcc atc ttg cct gct Asp His Ala Ala Tyr His Pro Phe Arg Arg Leu Ala Ile Leu Pro Ala 680 685 690 695	2118
tca gca cca cca gcc acc tca aat cct gat cca gct gtg tct cgt gtc Ser Ala Pro Pro Ala Thr Ser Asn Pro Asp Pro Ala Val Ser Arg Val 700 705 710	2166
atg aat atg aaa atc gaa gaa aca acc atg aca acc caa acc cca gcc Met Asn Met Lys Ile Glu Glu Thr Thr Met Thr Thr Gln Thr Pro Ala 715 720 725	2214
ccc ata cag gct ccc tct gcc atc ctg cca ctg cct ggg cag agt gtg Pro Ile Gln Ala Pro Ser Ala Ile Leu Pro Leu Pro Gly Gln Ser Val 730 735 740	2262
gag cgg ctc tgt gtg gac ccc aga cac cgc cag ggg cca gtg aac ctg Glu Arg Leu Cys Val Asp Pro Arg His Arg Gln Gly Pro Val Asn Leu 745 750 755	2310



ES 2 375 865 T3

ctc tca gac cct gag caa ggg gtt gag gtg act ggc cag tat gag agg 2358  
 Leu Ser Asp Pro Glu Gln Gly Val Glu Val Thr Gly Gln Tyr Glu Arg  
 760 765 770 775

gag aag gct ggg ttc tca tgg atc gaa gtg acc ttc aag aac ccc ctg 2406  
 Glu Lys Ala Gly Phe Ser Trp Ile Glu Val Thr Phe Lys Asn Pro Leu  
 780 785 790

gta tgg gtt cac gca tcc cct gaa cac gtg gtg gtg act cgg aac cga 2454  
 Val Trp Val His Ala Ser Pro Glu His Val Val Val Thr Arg Asn Arg  
 795 800 805

aga agc tct gcg tac aag tgg aag gag acg cta ttc tca gtg atg ccc 2502  
 Arg Ser Ser Ala Tyr Lys Trp Lys Glu Thr Leu Phe Ser Val Met Pro  
 810 815 820

ggc ctg aag atg acc atg gac aag acg ggt ctc ctg ctg ctc agt gac 2550  
 Gly Leu Lys Met Thr Met Asp Lys Thr Gly Leu Leu Leu Leu Ser Asp  
 825 830 835

cca gac aaa gtg acc atc ggc ctg ttg ttc tgg gat ggc cgt ggg gag 2598  
 Pro Asp Lys Val Thr Ile Gly Leu Leu Phe Trp Asp Gly Arg Gly Glu  
 840 845 850 855

ggg ctc cgg ctc ctt ctg cgt gac act gac cgc ttc tcc agc cac gtt 2646  
 Gly Leu Arg Leu Leu Leu Arg Asp Thr Asp Arg Phe Ser Ser His Val  
 860 865 870

gga ggg acc ctt ggc cag ttt tac cag gag gtg ctc tgg gga tct cca 2694  
 Gly Gly Thr Leu Gly Gln Phe Tyr Gln Glu Val Leu Trp Gly Ser Pro  
 875 880 885

gca gca tca gat gac ggc aga cgc acg ctg agg gtt cag ggc aat gac 2742  
 Ala Ala Ser Asp Asp Gly Arg Arg Thr Leu Arg Val Gln Gly Asn Asp  
 890 895 900

cac tct gcc acc aga gag cgc agg ctg gat tac cag gag ggg ccc ccg 2790  
 His Ser Ala Thr Arg Glu Arg Arg Leu Asp Tyr Gln Glu Gly Pro Pro  
 905 910 915

gga gtg gag att tcc tgc tgg tct gtg gag ctg tag ttctgatgga 2836  
 Gly Val Glu Ile Ser Cys Trp Ser Val Glu Leu  
 920 925 930

aggagctgtg cccaccctgt acacttggct tccccctgca actgcagggc cgcttctggg 2896

gcctggacca ccatggggag gaagagtccc actcattaca aataaagaaa ggtggtgtga 2956

gcctggg 2963

<210> 54  
 <211> 930  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 54

ES 2 375 865 T3

Met Lys Pro Pro Arg Pro Val Arg Thr Cys Ser Lys Val Leu Val Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Ser Leu Leu Ala Ile His Gln Thr Thr Ala Glu Lys Asn Gly  
 20 25 30  
  
 Ile Asp Ile Tyr Ser Leu Thr Val Asp Ser Arg Val Ser Ser Arg Phe  
 35 40 45  
  
 Ala His Thr Val Val Thr Ser Arg Val Val Asn Arg Ala Asn Thr Val  
 50 55 60  
  
 Gln Glu Ala Thr Phe Gln Met Glu Leu Pro Lys Lys Ala Phe Ile Thr  
 65 70 75 80  
  
 Asn Phe Ser Met Asn Ile Asp Gly Met Thr Tyr Pro Gly Ile Ile Lys  
 85 90 95  
  
 Glu Lys Ala Glu Ala Gln Ala Gln Tyr Ser Ala Ala Val Ala Lys Gly  
 100 105 110  
  
 Lys Asn Ala Gly Leu Val Lys Ala Thr Gly Arg Asn Met Glu Gln Phe  
 115 120 125  
  
 Gln Val Ser Val Ser Val Ala Pro Asn Ala Lys Ile Thr Phe Glu Leu  
 130 135 140  
  
 Val Tyr Glu Glu Leu Leu Lys Arg Arg Leu Gly Val Tyr Glu Leu Leu  
 145 150 155 160  
  
 Leu Lys Val Arg Pro Gln Gln Leu Val Lys His Leu Gln Met Asp Ile  
 165 170 175  
  
 His Ile Phe Glu Pro Gln Gly Ile Ser Phe Leu Glu Thr Glu Ser Thr  
 180 185 190  
  
 Phe Met Thr Asn Gln Leu Val Asp Ala Leu Thr Thr Trp Gln Asn Lys  
 195 200 205  
  
 Thr Lys Ala His Ile Arg Phe Lys Pro Thr Leu Ser Gln Gln Gln Lys  
 210 215 220  
  
 Ser Pro Glu Gln Gln Glu Thr Val Leu Asp Gly Asn Leu Ile Ile Arg  
 225 230 235 240  
  
 Tyr Asp Val Asp Arg Ala Ile Ser Gly Gly Ser Ile Gln Ile Glu Asn  
 245 250 255

ES 2 375 865 T3

Gly Tyr Phe Val His Tyr Phe Ala Pro Glu Gly Leu Thr Thr Met Pro  
 260 265 270

Lys Asn Val Val Phe Val Ile Asp Lys Ser Gly Ser Met Ser Gly Arg  
 275 280 285

Lys Ile Gln Gln Thr Arg Glu Ala Leu Ile Lys Ile Leu Asp Asp Leu  
 290 295 300

Ser Pro Arg Asp Gln Phe Asn Leu Ile Val Phe Ser Thr Glu Ala Thr  
 305 310 315 320

Gln Trp Arg Pro Ser Leu Val Pro Ala Ser Ala Glu Asn Val Asn Lys  
 325 330 335

Ala Arg Ser Phe Ala Ala Gly Ile Gln Ala Leu Gly Gly Thr Asn Ile  
 340 345 350

Asn Asp Ala Met Leu Met Ala Val Gln Leu Leu Asp Ser Ser Asn Gln  
 355 360 365

Glu Glu Arg Leu Pro Glu Gly Ser Val Ser Leu Ile Ile Leu Leu Thr  
 370 375 380

Asp Gly Asp Pro Thr Val Gly Glu Thr Asn Pro Arg Ser Ile Gln Asn  
 385 390 395 400

Asn Val Arg Glu Ala Val Ser Gly Arg Tyr Ser Leu Phe Cys Leu Gly  
 405 410 415

Phe Gly Phe Asp Val Ser Tyr Ala Phe Leu Glu Lys Leu Ala Leu Asp  
 420 425 430

Asn Gly Gly Leu Ala Arg Arg Ile His Glu Asp Ser Asp Ser Ala Leu  
 435 440 445

Gln Leu Gln Asp Phe Tyr Gln Glu Val Ala Asn Pro Leu Leu Thr Ala  
 450 455 460

Val Thr Phe Glu Tyr Pro Ser Asn Ala Val Glu Glu Val Thr Gln Asn  
 465 470 475 480

Asn Phe Arg Leu Leu Phe Lys Gly Ser Glu Met Val Val Ala Gly Lys  
 485 490 495

ES 2 375 865 T3

	500		505		510														
Leu	Pro	Thr	Gln	Asn	Ile	Thr	Phe	Gln	Thr	Glu	Ser	Ser	Val	Ala	Glu				
	515						520					525							
Gln	Glu	Ala	Glu	Phe	Gln	Ser	Pro	Lys	Tyr	Ile	Phe	His	Asn	Phe	Met				
	530					535					540								
Glu	Arg	Leu	Trp	Ala	Tyr	Leu	Thr	Ile	Gln	Gln	Leu	Leu	Glu	Gln	Thr				
545					550					555					560				
Val	Ser	Ala	Ser	Asp	Ala	Asp	Gln	Gln	Ala	Leu	Arg	Asn	Gln	Ala	Leu				
				565					570					575					
Asn	Leu	Ser	Leu	Ala	Tyr	Ser	Phe	Val	Thr	Pro	Leu	Thr	Ser	Met	Val				
			580					585					590						
Val	Thr	Lys	Pro	Asp	Asp	Gln	Glu	Gln	Ser	Gln	Val	Ala	Glu	Lys	Pro				
		595					600					605							
Met	Glu	Gly	Glu	Ser	Arg	Asn	Arg	Asn	Val	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe				
	610					615					620								
Phe	Lys	Tyr	Tyr	Leu	Gln	Gly	Ala	Lys	Ile	Pro	Lys	Pro	Glu	Ala	Ser				
625					630					635					640				
Phe	Ser	Pro	Arg	Arg	Gly	Trp	Asn	Arg	Gln	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Ser				
				645					650					655					
Arg	Met	Asn	Phe	Arg	Pro	Gly	Val	Leu	Ser	Ser	Arg	Gln	Leu	Gly	Leu				
			660					665					670						
Pro	Gly	Pro	Pro	Asp	Val	Pro	Asp	His	Ala	Ala	Tyr	His	Pro	Phe	Arg				
		675					680					685							
Arg	Leu	Ala	Ile	Leu	Pro	Ala	Ser	Ala	Pro	Pro	Ala	Thr	Ser	Asn	Pro				
	690					695					700								
Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Arg	Val	Met	Asn	Met	Lys	Ile	Glu	Glu	Thr	Thr				
705					710					715					720				
Met	Thr	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Pro	Ile	Gln	Ala	Pro	Ser	Ala	Ile	Leu				
				725					730					735					
Pro	Leu	Pro	Gly	Gln	Ser	Val	Glu	Arg	Leu	Cys	Val	Asp	Pro	Arg	His				
			740					745					750						

Arg Gln Gly Pro Val Asn Leu Leu Ser Asp Pro Glu Gln Gly Val Glu  
 755 760 765

Val Thr Gly Gln Tyr Glu Arg Glu Lys Ala Gly Phe Ser Trp Ile Glu  
 770 775 780

Val Thr Phe Lys Asn Pro Leu Val Trp Val His Ala Ser Pro Glu His  
 785 790 795 800

Val Val Val Thr Arg Asn Arg Arg Ser Ser Ala Tyr Lys Trp Lys Glu  
 805 810 815

Thr Leu Phe Ser Val Met Pro Gly Leu Lys Met Thr Met Asp Lys Thr  
 820 825 830

Gly Leu Leu Leu Leu Ser Asp Pro Asp Lys Val Thr Ile Gly Leu Leu  
 835 840 845

Phe Trp Asp Gly Arg Gly Glu Gly Leu Arg Leu Leu Leu Arg Asp Thr  
 850 855 860

Asp Arg Phe Ser Ser His Val Gly Gly Thr Leu Gly Gln Phe Tyr Gln  
 865 870 875 880

Glu Val Leu Trp Gly Ser Pro Ala Ala Ser Asp Asp Gly Arg Arg Thr  
 885 890 895

Leu Arg Val Gln Gly Asn Asp His Ser Ala Thr Arg Glu Arg Arg Leu  
 900 905 910

Asp Tyr Gln Glu Gly Pro Pro Gly Val Glu Ile Ser Cys Trp Ser Val  
 915 920 925

Glu Leu  
 930

930

- 5 <210> 55
- <211> 3001
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens

- 10 <220>
- <221> CDS
- <222> (129) .. (1143)

ES 2 375 865 T3

<400> 55

gaattcctag ggcgacatat tttgcagaag ctgtacatct gacgggtctca aggttctata 60  
 gtgcccagcg cgtttggcgc gttgcttctc tccggtgtgct ctccttaccc taaaacagtc 120  
 gcc atg aaa gat tct ctg gta ctg cag agc cgc gtc ccg gcg cac ccg 168  
 Met Lys Asp Ser Leu Val Leu Gln Ser Arg Val Pro Ala His Pro  
 1 5 10 15  
 gat tcc cgc tgc tgg ttc ctg gcc tgg aac ccc tcc ggg acc ctg ttg 216  
 Asp Ser Arg Cys Trp Phe Leu Ala Trp Asn Pro Ser Gly Thr Leu Leu  
 20 25 30  
 gct tcc tgc gga ggc gac cgt aaa att cgc atc tgg ggc acc gag ggt 264  
 Ala Ser Cys Gly Asp Arg Lys Ile Arg Ile Trp Gly Thr Glu Gly  
 35 40 45  
 gac agc tgg att tgc aag tct gtc ctt tct gaa ggc cat cag cgc acc 312  
 Asp Ser Trp Ile Cys Lys Ser Val Leu Ser Glu Gly His Gln Arg Thr  
 50 55 60  
 gtt agg aaa gtg gcc tgg tcc ccg tgt gga aat tac ctg gca tct gcc 360  
 Val Arg Lys Val Ala Trp Ser Pro Cys Gly Asn Tyr Leu Ala Ser Ala  
 65 70 75  
 agc ttt gat gcc acc act tgt att tgg aag aag aac cag gat gac ttt 408  
 Ser Phe Asp Ala Thr Thr Cys Ile Trp Lys Lys Asn Gln Asp Asp Phe  
 80 85 90 95  
 gag tgt gtg acc act ctt gag ggc cat gaa aat gag gtc aag tca gtg 456  
 Glu Cys Val Thr Thr Leu Glu Gly His Glu Asn Glu Val Lys Ser Val  
 100 105 110  
 gct tgg gcc cca tct ggc aac ctc ttg gct acc tgc agc aga gat aag 504  
 Ala Trp Ala Pro Ser Gly Asn Leu Leu Ala Thr Cys Ser Arg Asp Lys  
 115 120 125  
 agc gtg tgg gtc tgg gaa gtt gat gaa gag gat gag tat gag tgt gtc 552  
 Ser Val Trp Val Trp Glu Val Asp Glu Glu Asp Glu Tyr Glu Cys Val  
 130 135 140  
 agt gtc ctc agc tct cat acg cag gac gtt aag cac gtg gtt tgg cac 600  
 Ser Val Leu Ser Ser His Thr Gln Asp Val Lys His Val Val Trp His  
 145 150 155  
 ccg agc cag gag ctt tta gct tct gct agc tat gat gac aca gtg aag 648  
 Pro Ser Gln Glu Leu Leu Ala Ser Ala Ser Tyr Asp Asp Thr Val Lys  
 160 165 170 175  
 cta tac cag gaa gaa ggg gat gac tgg gtc tgc tgt gcc acc ctc gaa 696  
 Leu Tyr Gln Glu Glu Gly Asp Asp Trp Val Cys Cys Ala Thr Leu Glu  
 180 185 190  
 ggt cat gag tcc act gtt tgg agc ata gcc ttt gat ccc agc ggc cag 744  
 Gly His Glu Ser Thr Val Trp Ser Ile Ala Phe Asp Pro Ser Gly Gln  
 195 200 205  
 cgg ctg gca tct tgc agt gat gac cga act gta cgc atc tgg cgc cag 792  
 Arg Leu Ala Ser Cys Ser Asp Asp Arg Thr Val Arg Ile Trp Arg Gln  
 210 215 220  
 tat cta ccg ggc aat gaa caa ggg gtg gca tgc agt ggc tct gac ccc 840

ES 2 375 865 T3

Tyr	Leu	Pro	Gly	Asn	Glu	Gln	Gly	Val	Ala	Cys	Ser	Gly	Ser	Asp	Pro		
	225					230					235						
agc	tgg	aaa	tgt	atc	tgc	act	ttg	tcg	ggc	ttc	cac	acc	agg	acc	att		888
Ser	Trp	Lys	Cys	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Gly	Phe	His	Thr	Arg	Thr	Ile		
240					245					250					255		
tac	gac	ggt	gct	tgg	tgt	cag	ctg	aca	ggg	gcc	ttg	gct	aca	gct	tgt		936
Tyr	Asp	Val	Ala	Trp	Cys	Gln	Leu	Thr	Gly	Ala	Leu	Ala	Thr	Ala	Cys		
				260					265						270		
gga	gat	gat	gcc	atc	cga	gtg	ttt	gag	gaa	gac	cca	ggc	tca	gac	cca		984
Gly	Asp	Asp	Ala	Ile	Arg	Val	Phe	Glu	Glu	Asp	Pro	Gly	Ser	Asp	Pro		
			275					280						285			
cag	cag	ccc	acc	ttc	tct	ctg	aca	gcc	cat	ctt	cgt	cag	gcc	cat	tcc		1032
Gln	Gln	Pro	Thr	Phe	Ser	Leu	Thr	Ala	His	Leu	Arg	Gln	Ala	His	Ser		
		290					295					300					
cag	gat	gtc	aac	tgt	gtg	gct	tgg	aat	ccc	aag	gag	cca	ggg	ctc	ctg		1080
Gln	Asp	Val	Asn	Cys	Val	Ala	Trp	Asn	Pro	Lys	Glu	Pro	Gly	Leu	Leu		
	305					310					315						
gcc	tct	tgt	agt	gat	gat	ggg	gag	gta	gcc	ttc	tgg	gag	tat	cac	cag		1128
Ala	Ser	Cys	Ser	Asp	Asp	Gly	Glu	Val	Ala	Phe	Trp	Glu	Tyr	His	Gln		
320					325					330					335		
cct	gca	ggt	ctc	tga	gctatagctt	gacttgggag	tcttgattcc	cacagaaaac									1183
Pro	Ala	Gly	Leu														
gtcctaagac	ttctagtcgt	caagaagacc	tgaagcatcc	ttgaccttca	ttttgctcag												1243
gactattcac	tgttccctt	ccttgaggaa	gccattggag	agagccacag	aacagcagta												1303
tattgtatta	aagttttgct	tgatttaggg	catggtgtta	catttggggg	taaaatat												1363
ttataatcaa	tatatatgaa	taagagcttt	tgaaattgtg	atctttatag	aaataatcca												1423
tctgtgctcc	acttctgtt	ttataagtaa	ggtcatttat	catttcttat	aacttgacta												1483
ttgggaataa	gctccactgt	cccaattcta	gagtagttct	tgcatthaaa	acatgcaagc												1543
tagctgtagt	gttttcctag	cactcaatcg	gcaaagacgg	gctatacttt	gctgcatagt												1603
aagtttgaag	ccagcctggg	atgagaccct	tttctcaaaa	aacaaagaca	ttcaaaacta												1663
gaggaatttc	ccccaaaaa	tgtaagtttg	ttcatagtaa	aaggacacct	ctgcttttcc												1723
ttagaaacct	tcatatgcct	cttgagacat	tatgctgtgg	gcttctgagg	atatgaaaag												1783
aatgaactc	ctataaagag	gaggttttca	gtgagggaca	caaaacatct	acaaagtgag												1843
ttccaagaca	gctaaggaga	cagtgaccat	agaaaaacca	aaaatcaaat	ctttggtgtt												1903
tttcagggcc	aagaatagtt	aaggtgtcta	attagccttt	tagaagaatg	cgattagaca												1963
gtgagaaatg	cttacaggtt	tgggtgtgag	ttgtctccaa	aactggagcc	ttcacttaac												2023
tttttacact	gtacaactgt	gaccttagat	ttttgcagac	agtggagaca	tagcgttgac												2083

ES 2 375 865 T3

tagtggctctg tagattcctg ggaaggtcaa cactgtatca tgatcaagga atggcaccag 2143  
 ttaagtctct atctgtcttc tttatcttct tcatagttag aatggagcca gcttcactca 2203  
 agacaacaaa catgacttaa aattgacatt gagaccattt ctgatactga caaatgagaa 2263  
 agttccacct agccccctctg aatgaagat agtcttgagg aaaaacagtt ggacagttgc 2323  
 tactagccaa gttagctatt catggcatgt atttttaaag tcagaactag aagattagca 2383  
 tttaggcttg tatatttagc tgtgttcctg aaaaatgaac atactgaacc tttcactgat 2443  
 agtgttcact gctgatggta aatgtttaa agacaaaatt agaatttctg aaaacttgtg 2503  
 tttcaacaaa ctttaatggt attgaaacta gcaaatgcat ggatattttg aggtctgtgg 2563  
 aattttgtgg gtcactggtg aatgaccaa tacactggca ttacaaaatc attttgtgac 2623  
 tctaagatgg ggcagtgggt ttaacagtac aggatgcatg ggtacagctg aggagcctac 2683  
 actgccttta ggaaacttcc acatacagta ccatacagta gtatctaagg acagccacag 2743  
 tgatttgga actcttcttt cccaacctga agttgacatg ctcagctcaa ccatacaaca 2803  
 gactgagcag acacgctaac tggcttctct taagctagac gtaaagtgat tataacactg 2863  
 taccatgcta ctcttctccc aggatttatt tttcttaaaa tatgttaatg aagttttttt 2923  
 ttttaaaaaa caaactgcct taatttttaa tgtaacaagt atcaatgaat ataacctagg 2983  
 taataaaagc tttggggg 3001

<210> 56  
 <211> 339  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 56

5



ES 2 375 865 T3

Met Lys Asp Ser Leu Val Leu Gln Ser Arg Val Pro Ala His Pro Asp  
1 5 10 15

Ser Arg Cys Trp Phe Leu Ala Trp Asn Pro Ser Gly Thr Leu Leu Ala  
20 25 30

Ser Cys Gly Gly Asp Arg Lys Ile Arg Ile Trp Gly Thr Glu Gly Asp  
35 40 45

Ser Trp Ile Cys Lys Ser Val Leu Ser Glu Gly His Gln Arg Thr Val  
50 55 60

Arg Lys Val Ala Trp Ser Pro Cys Gly Asn Tyr Leu Ala Ser Ala Ser  
65 70 75 80

Phe Asp Ala Thr Thr Cys Ile Trp Lys Lys Asn Gln Asp Asp Phe Glu

ES 2 375 865 T3

				85						90					95	
Cys	Val	Thr	Thr	Leu	Glu	Gly	His	Glu	Asn	Glu	Val	Lys	Ser	Val	Ala	
			100					105					110			
Trp	Ala	Pro	Ser	Gly	Asn	Leu	Leu	Ala	Thr	Cys	Ser	Arg	Asp	Lys	Ser	
		115					120					125				
Val	Trp	Val	Trp	Glu	Val	Asp	Glu	Glu	Asp	Glu	Tyr	Glu	Cys	Val	Ser	
	130					135					140					
Val	Leu	Ser	Ser	His	Thr	Gln	Asp	Val	Lys	His	Val	Val	Trp	His	Pro	
145					150					155					160	
Ser	Gln	Glu	Leu	Leu	Ala	Ser	Ala	Ser	Tyr	Asp	Asp	Thr	Val	Lys	Leu	
				165					170					175		
Tyr	Gln	Glu	Glu	Gly	Asp	Asp	Trp	Val	Cys	Cys	Ala	Thr	Leu	Glu	Gly	
			180					185					190			
His	Glu	Ser	Thr	Val	Trp	Ser	Ile	Ala	Phe	Asp	Pro	Ser	Gly	Gln	Arg	
		195					200					205				
Leu	Ala	Ser	Cys	Ser	Asp	Asp	Arg	Thr	Val	Arg	Ile	Trp	Arg	Gln	Tyr	
	210					215					220					
Leu	Pro	Gly	Asn	Glu	Gln	Gly	Val	Ala	Cys	Ser	Gly	Ser	Asp	Pro	Ser	
225					230					235					240	
Trp	Lys	Cys	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Gly	Phe	His	Thr	Arg	Thr	Ile	Tyr	
				245					250					255		
Asp	Val	Ala	Trp	Cys	Gln	Leu	Thr	Gly	Ala	Leu	Ala	Thr	Ala	Cys	Gly	
			260					265					270			
Asp	Asp	Ala	Ile	Arg	Val	Phe	Glu	Glu	Asp	Pro	Gly	Ser	Asp	Pro	Gln	
		275					280					285				
Gln	Pro	Thr	Phe	Ser	Leu	Thr	Ala	His	Leu	Arg	Gln	Ala	His	Ser	Gln	
	290					295					300					
Asp	Val	Asn	Cys	Val	Ala	Trp	Asn	Pro	Lys	Glu	Pro	Gly	Leu	Leu	Ala	
305					310					315					320	
Ser	Cys	Ser	Asp	Asp	Gly	Glu	Val	Ala	Phe	Trp	Glu	Tyr	His	Gln	Pro	
				325					330					335		

Ala Gly Leu

<210> 57  
 <211> 2564  
 5 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 10 <222> (12) .. (379)

<400> 57  
 cgccagctgc c atg agc gag cgc ctc cgt ccc agg aaa agg aga agg aat 50  
 Met Ser Glu Arg Leu Arg Pro Arg Lys Arg Arg Arg Asn  
 1 5 10

ggc aac gaa gaa gac aac cat ctt ccc ccc cag acc aaa aga agt agc 98  
 Gly Asn Glu Glu Asp Asn His Leu Pro Pro Gln Thr Lys Arg Ser Ser  
 15 20 25

aga aac cct gtc ttt cag gat tcc tgg gac aca gag tct tca ggc agt 146  
 Arg Asn Pro Val Phe Gln Asp Ser Trp Asp Thr Glu Ser Ser Gly Ser  
 30 35 40 45

gac agt ggt ggg agc agc agc agc agc agc agc agc atc aac agc ccg 194  
 Asp Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ile Asn Ser Pro  
 50 55 60

gac agg gcc agc ggg ccg gaa ggc agc ttg agc cag acc atg gcc gga 242  
 Asp Arg Ala Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Ser Gln Thr Met Ala Gly  
 65 70 75

tcc agc cct aac acg cct cag ccc gtg ccc gag cag tcc gcg ctg tgc 290  
 Ser Ser Pro Asn Thr Pro Gln Pro Val Pro Glu Gln Ser Ala Leu Cys  
 80 85 90

caa ggc ctc tac ttc cac atc aac cag acc ctg agg gag gcc cac ttc 338  
 Gln Gly Leu Tyr Phe His Ile Asn Gln Thr Leu Arg Glu Ala His Phe  
 95 100 105

cac agc cta cag cac cga ggg cgg cct ctg aca tga tgtgccggca 384  
 His Ser Leu Gln His Arg Gly Arg Pro Leu Thr  
 110 115 120

gtttcttgcc ttctgtgaag ggacagcgct gtgcagattt gatatttcaa cttacaactt 444

gttttaaaag aaaaattgca cacgaaaaat gcctgttgcc ttttcagtct atatttgaaa 504

taacaggtta acaggcagtt gtttacttgt ggttttgctg cactattgca atttcaaagg 564

ggctttgaag caatttttta taggattcctt ttgagggagg gtatcaaatc tatgtcaagg 624

tagtggtttg aggaaaactc attctgtgtg ttgaatccat agtatgtccc attcagactg 684

atttccaaat ctgtcaacta gaaactctac tttatgtaaa gggcctttta aaaatgctgg 744

ES 2 375 865 T3

atcttcaatt ttttttattc aataaactag taaagagtat ctagtttcca tgaaaaaaca 804  
 taagtTTTTT tccaaaatat aggaagcttg attcagtctt gcaactgaaat taactgccat 864  
 actacctctc agtatgtaga tgttctattg aaagtactct ctctctgtgta acaggagaac 924  
 aatcagatcc aattcagact gtcagtgaag cacactccct aataatagtc tctactcttt 984  
 gttatatatt tgtatttcca gggagaatgt cttttagatt cttgtatacc cagataactt 1044  
 ctgtgtcact attccaccag agtctgcacc tcagacttta gtaggaaaca tggcacagtt 1104  
 ctgcaagtaa agtaatatgt aatgactttt tgtcctacaa acttggtcag tcagcagctt 1164  
 acatgatctc attgacaatt ccaccttgta gtgtcaacaa ttaagggtgtt gttgaacgct 1224  
 gataaaatgt aagctacctg aactgatgtc taaagcaaca agtattgtga aatTTTggga 1284  
 caaggattaa cttgatgctt aaagtaacc ccaacagtaa ctagggggcc acattccatc 1344  
 agtgaaactg gaaagattgg tgtggctgag aatcagatga gcagaggcac ctttagaaga 1404  
 aataatgtgg tagtatttat ttagggagag acagatgtgt tgccatgta cttagtcata 1464  
 ctagagagcc agccaagttt gaataatgaa ggtgcagacg tgttgtcttc ttcactgaca 1524  
 agctgtctga acaaggagcc aggaactgtc gggtcaccag ctgtggagcg tgccgggggg 1584  
 acaacctgcc attggatgta gagaaaagtg ccttagagtt ggccctgagcc ctctgccca 1644  
 ctgcacctcc gcgcgacgcc actcggagtc cacacggcac acacaagcgg agctgagaag 1704  
 cacgatggct ctagtccagag gactttgctg tCGgtccaga tttgaagagg acacagaaca 1764  
 gcatgagcct ttgtgacaaa actagaattt gaaatgagg actgtcttgg gaaaagggtta 1824  
 gacacaggca cttctctcca cagcctgcta acctaattgtg ggcagaactg aaagatcact 1884  
 gcagtggaaa ctgttctgga agaggctgca acatagccca tgcttaggga ctggatggtt 1944  
 tttgcaagag cttttttttt ttttaacta ccatctccca acttttaag ccagataactt 2004  
 gacaaggatt ttagatctta atgggttcga tggtagggaa tacggaacgg atacactgct 2064  
 aatattgtgt ctaacaataa agcaacaac tcgatgctgt aagaagaca gctgtttgag 2124  
 ctttcaaaca cacatgcaca cagcacaatt cagaaatacc caggaggatt cctgcaggct 2184  
 taacagttgg catcgtactg aatgaaacg tgtattaaca agaaaatgtc aaacttttgg 2244  
 ggaaacaaat tttctgttac ttcccacca actaaaaggg aagataaac catcatcacc 2304  
 agaacaaaac agattttctc caaacaagta caatgatagt gccgggttgg cagttaactc 2364  
 tttcacccta ctaaattcaa gagctcatct ccacctgtc ctgtatattt tctacatttc 2424  
 tattaagagg ctacttggtg gtgtcagcgg gcatctttta caccttctag tagctcaagc 2484  
 tagtaaaacc ttgtacttct ctattgcgcc gccattaaaa gcagcattag tgcaaaaaaa 2544  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2564

ES 2 375 865 T3

<210> 58  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 58  
 Met Ser Glu Arg Leu Arg Pro Arg Lys Arg Arg Arg Asn Gly Asn Glu  
 1 5 10 15  
 Glu Asp Asn His Leu Pro Pro Gln Thr Lys Arg Ser Ser Arg Asn Pro  
 20 25 30  
 Val Phe Gln Asp Ser Trp Asp Thr Glu Ser Ser Gly Ser Asp Ser Gly  
 35 40 45  
 Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ile Asn Ser Pro Asp Arg Ala  
 50 55 60  
 Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Ser Gln Thr Met Ala Gly Ser Ser Pro  
 65 70 75 80  
 Asn Thr Pro Gln Pro Val Pro Glu Gln Ser Ala Leu Cys Gln Gly Leu  
 85 90 95  
 Tyr Phe His Ile Asn Gln Thr Leu Arg Glu Ala His Phe His Ser Leu  
 100 105 110  
 Gln His Arg Gly Arg Pro Leu Thr  
 115 120

<210> 59  
 <211> 434  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10

<220>  
 <221> característica\_miscelánea  
 <222> (424) .. (924)  
 <223> n e s a , c , g , o t

15

<400> 59

ES 2 375 865 T3

actttactac attatgtaga tgaaaattct ttattaaatg tactcccata tggatggaaa 60  
 aaaatatact gtatcattca ttcttctctg agctacaaat gaagagcggt gcatgtgggt 120  
 tgactctaga ttcaccattt ccttttggtt caaagaagta atcagggttaa ttcacggcct 180  
 ggtgctatct ttcttaaata tcttttgaat aattgagatc tttgatggga aattatacac 240

gtattctgtc ctgagagatt tgaccaggct cttccccca aaggaggaaa ttaaaccaaa 300  
 aatgatttct cagaaattgc ctgagtaagc cctgtgaatg aaaggtcttt tatggactaa 360  
 atgggactag cctcctctgg acttatttcc ttgataactt cagttacttg ggcagggcta 420  
 ttnattcta tccc 434

5 <210> 60  
 <211> 436  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10 <220>  
 <221> característica\_misclánea  
 <222> (367) .. (367)  
 <223> n es a, c, g, o t

15 <220>  
 <221> característica\_misclánea  
 <222> (370) .. (370)  
 <223> n es a, c, g, o t

<400> 60  
 cccaacctcc ctatcccagc atgggaagge ctgccttggc caaacgctgt tactttgtgac 60  
 ggggtcccat gtgagaaagt ttggtttaga tatgccacat ggctttgggc agatgacttg 120  
 ccagattttg taatgagaac catctgatga gaagagcaac atgcaagtgt gttcgcaact 180  
 tacaatcagc atgtctgcat gggcttggtc caggtatctt ggaactctgg aaagtcctat 240  
 gtgtgaacaa gttaagttcc agtttgact gatttgtggt aatagtgagc ttgagggatg 300  
 gactttttcc agaaactgac cgagacatta atggtagggt tggtcattaa ataaactgaa 360  
 aataagntan catatttatt ttccacatct ttgacgatat acaagaacag cactgtctgc 420  
 20 ctgctctaag gagctc 436

25 <210> 61  
 <211> 510  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_misclánea  
 <222> (30) .. (30)

ES 2 375 865 T3

<223> n e s a , c , g , o t

<400> 61

tactattaat attttcagtt gcctctcagn acatccgcag tttctcttag taggaaaaa 60  
aaaaaaaacc cacgtgtcaa atgctccatc atttgacaca gagcagtgtc ctttgtcaaa 120  
aacccttcca ttgtacctct aaaacctgtc attctaacct ttttgttggtt cttattaaca 180  
5 gttcatggac aggcacggtg gctcaagcct gtaatcccag cactttggga ggctgaggca 240  
ggcaaatggc ttgagcccag aagttttaag accagcctgg gtaacatggg gaaatcccga 300  
ctctacaaaa aaatacaaaa attagccagg catggtgatg cacatctgta attccaacta 360  
ctcaatTTTT ttcatatata tatatatata tatatacaca cacacacata tatatcatat 420  
gtatatgatt ttagtaactt tgaaatcata aaaactaaag atgcctcagc aggaattaa 480  
tccatggtat ttctcaaaaa aaaaaaaaaa 510

<210> 62

<211> 3156

<212> DNA

<213> Homo sapiens

10

<400> 62

ES 2 375 865 T3

agcgttctgt ggagagagtg cgaggtcagg ccatgaactt gggagatggt ttaaagcttg 60  
 aaactgaatt actggatgga aaaaccaagc taatattgtc tccatatgaa cataaatcaa 120  
 aaatttctgt gaagatggga aataaggcca agattgcaaa atgtccttta agaacaaaaa 180  
 ctgggcacat tctaaaatca acacaagata cttgtattgg gagtgaaaaa cttttgcaaa 240  
 agaagccagt tggttcagaa acatcacagg caaaagggtga aaaaaatgga atgacttttt 300  
 catccactaa ggatttatgt aaacaatgta tagataaaga ctgtcttcat atccagaaaag 360  
 agatttcacc tgcaaccct aatatgcaga agactagaaa caccgtaaat acatctctag 420  
 taggtaaaca gaagcctcac aaaaaacaca tcacagctga aagcatgaag agcagtttg 480  
 tgtgtctaac acaagaccaa ctacaacaga ttttgatgac tgtaaacc aa ggaaatagat 540  
 ctctttccct gactgagaat ggaaaggagg caaaaagtca atatagtcta tatttaaaaca 600  
 gtatttctaa tcagccaaag gatgagaaca ttatgggatt attcaaaaaa actgaaatgg 660  
 tttcatctgt cccagctgaa aataaatctg tcttaaatga acatcaggag acatctaaac 720  
 agtgtgagca aaaaattgcc atagagaatg aatggaaacc agctgatata ttcagtactc 780  
 tgggggaaag ggaatgtgat agaagttcgt tggaagcaaa aaaagcccag tggaggaaag 840  
 agctagatga acaggttgct ttaaagaaga aagaaaaaga agtttctgaa aaatggaatg 900  
 atccttgaa aaaatctgaa agtgataaaa taatatggga aaaacatcaa attccttgacc 960  
 aatctaggct cttcaagcat tctatcacag tctcgtagcc aggttatggt ggtccaagct 1020  
 gatggggcat tcacaactta gagctagtca gactttagag gaaacagtac tgctggagca 1080  
 ccctttcagt gctgtgaaac aagaactgca aagaaaatgg attgaagagt tgaataagca 1140  
 aatagaagat gaccgtcaaa gaaaaataga ggaaaaaatt atatattcaa agggtgagga 1200  
 acatgacaga tgggcaatgc actttgatc attaaagagt ttcctgggt ctcaatctca 1260



ES 2 375 865 T3

gctgttctct cggccaacac acaacaacc tgagtacttc tgtgtctctc ctgacactca 1320  
ggagctggct gatgtcagca gtgtttgtac acctacaacc ggaggccagg ttgaaccttc 1380  
agaggaggag catatagcaa aacctattaa ggatgtggtt atggcaaaca gtaagaaaac 1440  
aaactttctc cgttctatga ccgctctctt ggaccagct cagattgagg aacgagacag 1500  
acgacgacaa aaacaattag agcatcagaa gagaagcgca ggaagaaaca actggaggaa 1560  
gagcaaagaa agaaggaaga acaagaagag gagcttcgct tagcacagga acgtgaagag 1620  
atgcagaaac agtatgaaga agacatactt aagcaaaaac aaaaggaaga aatcatgact 1680  
ctcaagacaa atgagctatt ccagacaatg cagcgagcac aggaactggc acagagacta 1740  
aaacaagaac aaagaatccg agaattggcg caaaagggac atgacacttc tagactgatt 1800  
aaaaatcttg gtgttgatac aatacaaatg gaatataatg catctaacat ttcaaattca 1860  
agacatgatt ctgatcaaat cagtggtaaa atgaatacat atatgaattc tacgacttct 1920  
cctaagaagg atactggtgt gcaaacagat gacttaata taggaatatt caccaatgca 1980  
gaatcacatt gtggatcact aatggagagg gacatcacia attgttcac cctctgagatt 2040  
tcggcagaac ttattggaca gtttagcacc aagaaaaaca agcaagaact aactcaggat 2100  
aaaggagcca gcttagaaaa agaaaacaat cgggtgtaatg accagtgtaa tcagttcaca 2160  
agaatagaga acaaaacaaa acacatgaag aaatatccta aaaggcctga ttggaatata 2220  
aataagccac ctaaaaggta tattccagca tcagaaaagt accctaaca gttcaaaag 2280  
cagagagaag aaaaaaagt aaggaggcag atggaattgc ttcatttggg agaaaaaat 2340  
aatcctgggc acctctctca aaacagaggc atttcaccag aaatttttca ttcactctcat 2400  
caagaaacgg agtcaaagtt gaggtggcat ctagtcaaaa aggaagaaga gcctctgaat 2460  
attcattcat tcagcaagga aaggctctcca tcatcaccag ttccagtagt gaaaaacaga 2520  
acccaacaaa ctcaaaatac attacattta ccactaaaaa acagtagcta tgagagagag 2580  
aatttgatct caggaagtaa tcaaacagaa ttatcatctg ggatttctga atcatcccat 2640  
tttattccgt atgttcgaac aaatgagatc tattaccttg atcccgatgc accattgtct 2700  
gggccttcaa cccaggacc tcagtaccaa aattcacaag actgtggcca aaaacgacag 2760  
ctatttgatt ctgactgtgt cagggatcca cttcttaatc ctaacatggt gaaaaatagg 2820  
gatcgacagc aagcaatcct taagggactt tcagaactga gacagggcct tctccagaag 2880  
caaaaggagt tggaaagtag tctcctgcct ttagctgaaa atcaagaaga gagttttggt 2940  
tcttcatttt aaatgtagaa aatcaaatcc ttcacatttg atttgtgtct tccaaattat 3000  
aaaatgtgct cactggctca actgtatttt tcaaatagcc tagatttact tattttttta 3060  
aatgctcatt aaaaacttgt atactatgta gtaaatgct gtacttgttc tatacaataa 3120

aacagatact tcttttgtaa aaaaaaaaaa aaaaaa

3156

5 <210> 63  
 <211> 4154  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (426) .. (3167)

<400> 63  
 gaaatctcgc gagggtaggt gcgcgctcggg attttgccgg caactagctc ttccagctgc 60  
 tgtaaattgc tgctgcggga gaaactggag ccgctgtagc cggcgcgccc ttcttccctt 120  
 actgcgagga gccaccgcct ctttcgcgct ccttatacac ctatcactgg gagcgggtggc 180  
 agcaacattc cctggaccaa ccgccgcctc ttcaggcggc cgctttgccg gtcattcccc 240  
 aagcccggca actgagggcg gccccctttc cttaacagtc tcctcgctac agatcgtctg 300  
 ctccctcagc ctgcgccgag acccacttcc ccagtctcgc ccgggtggag gtcgacgagg 360  
 aggagacaag agtcaccctt cctccaggcg gcgccggccc cctcaccgcg ggggtgtgcc 420  
 tataa atg gcg tcg gaa agc gac acc gag gaa ttc tat gat gcc cct gaa 470  
 Met Ala Ser Glu Ser Asp Thr Glu Glu Phe Tyr Asp Ala Pro Glu  
 1 5 10 15  
 gat gtg cac cta ggg ggc ggc tac ccc gtg ggg tct cca gga aaa gtt 518  
 Asp Val His Leu Gly Gly Gly Tyr Pro Val Gly Ser Pro Gly Lys Val  
 20 25 30  
 ggg ctt tca aca ttc aag gaa aca gag aac act gca tac aaa gtt gga 566  
 Gly Leu Ser Thr Phe Lys Glu Thr Glu Asn Thr Ala Tyr Lys Val Gly  
 35 40 45  
 aat gag tcc cct gta caa gaa ttg aaa caa gat gtg tct aaa aag att 614  
 Asn Glu Ser Pro Val Gln Glu Leu Lys Gln Asp Val Ser Lys Lys Ile  
 50 55 60  
 att gaa agt att att gag gag agt cag aaa gta cta cag ctt gaa gat 662  
 Ile Glu Ser Ile Ile Glu Glu Ser Gln Lys Val Leu Gln Leu Glu Asp  
 65 70 75  
 gac tct ttg gat tcc aaa gga aaa gaa ctc tct gat caa gct act gcc 710  
 Asp Ser Leu Asp Ser Lys Gly Lys Glu Leu Ser Asp Gln Ala Thr Ala  
 80 85 90 95  
 agt cct att gtg gct aga aca gat ctg agc aat ata ccc gga ctg tta 758  
 Ser Pro Ile Val Ala Arg Thr Asp Leu Ser Asn Ile Pro Gly Leu Leu  
 100 105 110  
 gcc ata gat caa gta cta ccg gaa gaa tcc caa aag gca gag agt cag 806  
 Ala Ile Asp Gln Val Leu Pro Glu Glu Ser Gln Lys Ala Glu Ser Gln  
 115 120 125

aat aca ttt gaa gag act gaa tta gaa tta aaa aaa tgc ttt cct tct	854
Asn Thr Phe Glu Glu Thr Glu Leu Glu Leu Lys Lys Cys Phe Pro Ser	
130 135 140	
gat gaa acc tgt gag aaa cca gta gat gaa acc acg aag tta act caa	902
Asp Glu Thr Cys Glu Lys Pro Val Asp Glu Thr Thr Lys Leu Thr Gln	
145 150 155	
aca agt tca act gag cag ctt aat gtg ctt gaa act gaa aca gaa gta	950
Thr Ser Ser Thr Glu Gln Leu Asn Val Leu Glu Thr Glu Thr Glu Val	
160 165 170 175	
ttg aac aag gaa gca gtg gaa gtc aaa gga ggt ggt gat gtt tta gag	998
Leu Asn Lys Glu Ala Val Glu Val Lys Gly Gly Gly Asp Val Leu Glu	
180 185 190	
cct gtg tcc tca gac tcc tta tct act aaa gat ttt gcc gct gtg gaa	1046
Pro Val Ser Ser Asp Ser Leu Ser Thr Lys Asp Phe Ala Ala Val Glu	
195 200 205	
gaa gtg gcc cct gcc aaa ccc cca aga cac ctt act cca gag cct gat	1094
Glu Val Ala Pro Ala Lys Pro Pro Arg His Leu Thr Pro Glu Pro Asp	
210 215 220	
ata gtg gct agt aca aag aag cct gtt cca gca cgc cca cct cct cca	1142
Ile Val Ala Ser Thr Lys Lys Pro Val Pro Ala Arg Pro Pro Pro Pro	
225 230 235	
act aat ttc cca cct cct aga ccc cca cct cct tct cga cct gct cca	1190
Thr Asn Phe Pro Pro Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser Arg Pro Ala Pro	
240 245 250 255	
cca cca aga aaa agg aaa agc gaa ttg gaa ttt gag act ctg aaa act	1238
Pro Pro Arg Lys Arg Lys Ser Glu Leu Glu Phe Glu Thr Leu Lys Thr	
260 265 270	
cct gat ata gat gtt ccc aaa gag aat att acg tct gat tct ctc cta	1286
Pro Asp Ile Asp Val Pro Lys Glu Asn Ile Thr Ser Asp Ser Leu Leu	
275 280 285	
acc gca agc atg gct tca gaa agt acg gtt aag gat tct cag cct tct	1334
Thr Ala Ser Met Ala Ser Glu Ser Thr Val Lys Asp Ser Gln Pro Ser	
290 295 300	
ctt gat ttg gca agt gct acc agt gga gat aaa ata gtt acc gcc cag	1382
Leu Asp Leu Ala Ser Ala Thr Ser Gly Asp Lys Ile Val Thr Ala Gln	
305 310 315	
gaa aat gga aaa gca cct gat ggg cag act gta gca ggt gaa gtg atg	1430
Glu Asn Gly Lys Ala Pro Asp Gly Gln Thr Val Ala Gly Glu Val Met	
320 325 330 335	
ggc cct cag aga cct aga tcc aac tct ggg aga gag ctt act gat gag	1478
Gly Pro Gln Arg Pro Arg Ser Asn Ser Gly Arg Glu Leu Thr Asp Glu	
340 345 350	
gaa att tta gcc agt gta atg att aag aac ctg gat act gga gaa gaa	1526
Glu Ile Leu Ala Ser Val Met Ile Lys Asn Leu Asp Thr Gly Glu Glu	
355 360 365	

ES 2 375 865 T3

Ile	Pro	Leu	Ser	Leu	Ala	Glu	Glu	Lys	Leu	Pro	Thr	Gly	Ile	Asn	Pro		
		370					375					380					
ctc	act	cta	cac	atc	atg	aga	agg	aca	aaa	gaa	tat	gta	agt	aat	gac		1622
Leu	Thr	Leu	His	Ile	Met	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Tyr	Val	Ser	Asn	Asp		
	385					390					395						
gcg	gca	cag	tca	gat	gat	gaa	gag	aag	tta	cag	tct	cag	cca	aca	gat		1670
Ala	Ala	Gln	Ser	Asp	Asp	Glu	Glu	Lys	Leu	Gln	Ser	Gln	Pro	Thr	Asp		
400					405					410					415		
act	gat	ggt	gga	agg	tta	aaa	cag	aaa	acg	act	caa	cta	aag	aag	ttt		1718
Thr	Asp	Gly	Gly	Arg	Leu	Lys	Gln	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Lys	Lys	Phe		
				420					425					430			
ctt	gga	aaa	tca	gta	aag	aga	gca	aag	cac	ctt	gct	gag	gaa	tat	ggt		1766
Leu	Gly	Lys	Ser	Val	Lys	Arg	Ala	Lys	His	Leu	Ala	Glu	Glu	Tyr	Gly		
			435					440					445				
gaa	cgt	gct	ata	aat	aaa	gtt	aaa	agt	gtt	aga	gat	gaa	gtg	ttt	cat		1814
Glu	Arg	Ala	Ile	Asn	Lys	Val	Lys	Ser	Val	Arg	Asp	Glu	Val	Phe	His		
		450					455					460					
act	gat	caa	gat	gat	cct	tca	tca	agt	gat	gat	gaa	gga	atg	cca	tac		1862
Thr	Asp	Gln	Asp	Asp	Pro	Ser	Ser	Ser	Asp	Asp	Glu	Gly	Met	Pro	Tyr		
	465					470					475						
aca	aga	cca	ggt	aaa	ttc	aaa	gca	gca	cac	ggt	ttc	aaa	gga	cct	tat		1910
Thr	Arg	Pro	Val	Lys	Phe	Lys	Ala	Ala	His	Gly	Phe	Lys	Gly	Pro	Tyr		
480					485					490					495		
gat	ttt	gat	cag	atc	aaa	gtg	gtg	caa	gat	ctt	agt	ggt	gaa	cat	atg		1958
Asp	Phe	Asp	Gln	Ile	Lys	Val	Val	Gln	Asp	Leu	Ser	Gly	Glu	His	Met		
				500					505					510			
gga	gct	ggt	tgg	acc	atg	aaa	ttt	tct	cac	tgt	ggc	cga	tta	ctt	gcc		2006
Gly	Ala	Val	Trp	Thr	Met	Lys	Phe	Ser	His	Cys	Gly	Arg	Leu	Leu	Ala		
			515					520					525				
tca	gct	gga	caa	gac	aat	gta	gtg	aga	ata	tgg	gct	tta	aaa	aat	gct		2054
Ser	Ala	Gly	Gln	Asp	Asn	Val	Val	Arg	Ile	Trp	Ala	Leu	Lys	Asn	Ala		
		530					535					540					
ttt	gac	tat	ttc	aac	aat	atg	cga	atg	aaa	tac	aat	act	gaa	gga	cgt		2102
Phe	Asp	Tyr	Phe	Asn	Asn	Met	Arg	Met	Lys	Tyr	Asn	Thr	Glu	Gly	Arg		
	545					550					555						
gtg	tcc	cca	tca	ccc	tct	cag	gaa	agt	cta	agt	tca	tca	aaa	tcg	gat		2150
Val	Ser	Pro	Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Ser	Leu	Ser	Ser	Ser	Lys	Ser	Asp		
560					565					570					575		
aca	gat	aca	ggg	gta	tgc	agt	gga	act	gat	gaa	gac	cct	gat	gat	aaa		2198
Thr	Asp	Thr	Gly	Val	Cys	Ser	Gly	Thr	Asp	Glu	Asp	Pro	Asp	Asp	Lys		
				580					585					590			
aac	gca	ccc	ttt	cgg	caa	cgg	cca	ttt	tgc	aaa	tat	aaa	gga	cat	act		2246
Asn	Ala	Pro	Phe	Arg	Gln	Arg	Pro	Phe	Cys	Lys	Tyr	Lys	Gly	His	Thr		
			595					600					605				
gct	gat	ctc	ctt	gat	ctt	tca	tgg	tct	aaa	aac	tac	ttt	ctt	ctt	tct		2294
Ala	Asp	Leu	Leu	Asp	Leu	Ser	Trp	Ser	Lys	Asn	Tyr	Phe	Leu	Leu	Ser		

ES 2 375 865 T3

610		615		620	
tct tca atg gat aaa aca gtc aga tta tgg cac att tct cga aga gaa					2342
Ser Ser Met Asp Lys Thr Val Arg Leu Trp His Ile Ser Arg Arg Glu					
625		630		635	
tgc ctt tgc tgt ttt caa cat ata gat ttt gtc act gcc ata gct ttt					2390
Cys Leu Cys Cys Phe Gln His Ile Asp Phe Val Thr Ala Ile Ala Phe					
640		645		650	655
cat cca aga gat gac agg tat ttt cta agt ggg tct ttg gat gga aag					2438
His Pro Arg Asp Asp Arg Tyr Phe Leu Ser Gly Ser Leu Asp Gly Lys					
660		665		670	
ctc cgc ctt tgg aac ata cct gac aaa aaa gtg gct ttg tgg aat gaa					2486
Leu Arg Leu Trp Asn Ile Pro Asp Lys Lys Val Ala Leu Trp Asn Glu					
675		680		685	
gta gat ggt cag aca aaa ttg atc aca gct gca aat ttc tgt cag aat					2534
Val Asp Gly Gln Thr Lys Leu Ile Thr Ala Ala Asn Phe Cys Gln Asn					
690		695		700	
ggc aaa tat gca gtg att ggg aca tat gat ggc aga tgt att ttc tat					2582
Gly Lys Tyr Ala Val Ile Gly Thr Tyr Asp Gly Arg Cys Ile Phe Tyr					
705		710		715	
gat aca gag cat ttg aaa tac cat aca caa ata cat gtc cga tct act					2630
Asp Thr Glu His Leu Lys Tyr His Thr Gln Ile His Val Arg Ser Thr					
720		725		730	735
aga ggg cgc aac aag gtt gga aga aaa att act ggc att gag cct tta					2678
Arg Gly Arg Asn Lys Val Gly Arg Lys Ile Thr Gly Ile Glu Pro Leu					
740		745		750	
cct gga gaa aat aag ata ttg gta acc tca aat gac tcc aga atc aga					2726
Pro Gly Glu Asn Lys Ile Leu Val Thr Ser Asn Asp Ser Arg Ile Arg					
755		760		765	
cta tat gat ttg aga gat ttg tca cta tcc atg aag tat aag ggt tac					2774
Leu Tyr Asp Leu Arg Asp Leu Ser Leu Ser Met Lys Tyr Lys Gly Tyr					
770		775		780	
gtc aat agc agc agc cag atc aaa gca agt ttc agc cat gat ttt act					2822
Val Asn Ser Ser Ser Gln Ile Lys Ala Ser Phe Ser His Asp Phe Thr					
785		790		795	
tac ctc gtt agt ggt tca gaa gat aag tat gtt tat atc tgg agt acc					2870
Tyr Leu Val Ser Gly Ser Glu Asp Lys Tyr Val Tyr Ile Trp Ser Thr					
800		805		810	815
tac cat gac cta agc aag ttt act tca gtc agg aga gat cgt aat gac					2918
Tyr His Asp Leu Ser Lys Phe Thr Ser Val Arg Arg Asp Arg Asn Asp					
820		825		830	
ttc tgg gaa ggt att aaa gcc cac aat gca gtt gtt aca tca gcc atc					2966
Phe Trp Glu Gly Ile Lys Ala His Asn Ala Val Val Thr Ser Ala Ile					
835		840		845	
ttt gca cca aac cca agt ttg atg tta tct ttg gat gtg caa tct gaa					3014
Phe Ala Pro Asn Pro Ser Leu Met Leu Ser Leu Asp Val Gln Ser Glu					
850		855		860	

ES 2 375 865 T3

aaa tca gaa ggg aac gag aaa agt gaa gat gct gaa gtt ttg gat gcc 3062  
 Lys Ser Glu Gly Asn Glu Lys Ser Glu Asp Ala Glu Val Leu Asp Ala  
 865 870 875  
  
 aca cct tct ggt att atg aag aca gat aac aca gaa gtt ctt ctc tct 3110  
 Thr Pro Ser Gly Ile Met Lys Thr Asp Asn Thr Glu Val Leu Leu Ser  
 880 885 890 895  
  
 gct gac ttc act gga gca atc aaa gtg ttt gtt aat aaa aga aaa aat 3158  
 Ala Asp Phe Thr Gly Ala Ile Lys Val Phe Val Asn Lys Arg Lys Asn  
 900 905 910  
  
 gta tct taa tttgaaatgg catttaaaat aaacatatca gtaagtttct 3207  
 Val Ser  
  
 atatgtatca aaactgaaaa aatagtgttc caggctaaca tactttttta atttttattg 3267  
 aaagttgttc aaatataata tattttttga gaggcagtgt taatgatcta ggaaaccctg 3327  
 ggctgataga gtagaaagga atatggctag aataacattg ccaaacatta ggctttatgt 3387  
 tttgttatgt ttgtgttttc gttgtataat tatgaacatg cacaagtttc tgcatgaaaa 3447  
 gatattaata tattaatcac atgtatgtgc cttttgggta catgcattaa atctaacaga 3507  
 gttaaattat ttcagtggct cttttggcct cttactaggg gggatagtct tgtttctagc 3567  
 ttaacaatt ttttttttgc acaaaaatttc atttttaata aaagtggat cttttgactg 3627  
 agttattggt ttgaaaatgg tatatagggt tccagtaggt caacaacat atgtaaattg 3687  
 tttttataaa tttctcaatt tggggacaag atttttttgt ggtctaaatt gtgggcttaa 3747  
 gattcttttc tttatatgtg tacatataat ttttttttct ttgccacact ggagcacaat 3807  
 gtttctatgt aaagaattat tttcattctt tatccatgag caccaggctt tgctcactta 3867  
 aaaaaaatt aagccacatt aaggagtgag tcttcttttt tacaataatg taaaaattaa 3927  
 actgtttaca tttttttaa gcattgtagt ttttaaaaat taagctgttt tgttttgtgt 3987  
 tgttgaattt gaaagccttt gtaaatatca atataatgta ccaatgaaat aacatctggg 4047  
 gcaatgaaac cctgatcatg ttgttgatgg ttagcatatg tttctgaaaa ttaaataatgt 4107  
 attattaata gttggtctcc aacacttggt taaaaaaaa aaaaaaa 4154

<210> 64  
 <211> 913  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 64  
 Met Ala Ser Glu Ser Asp Thr Glu Glu Phe Tyr Asp Ala Pro Glu Asp  
 1 5 10 15

ES 2 375 865 T3

Val His Leu Gly Gly Gly Tyr Pro Val Gly Ser Pro Gly Lys Val Gly  
 20 25 30

Leu Ser Thr Phe Lys Glu Thr Glu Asn Thr Ala Tyr Lys Val Gly Asn  
 35 40 45

Glu Ser Pro Val Gln Glu Leu Lys Gln Asp Val Ser Lys Lys Ile Ile  
 50 55 60

Glu Ser Ile Ile Glu Glu Ser Gln Lys Val Leu Gln Leu Glu Asp Asp  
 65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Lys Gly Lys Glu Leu Ser Asp Gln Ala Thr Ala Ser  
 85 90 95

Pro Ile Val Ala Arg Thr Asp Leu Ser Asn Ile Pro Gly Leu Leu Ala  
 100 105 110

Ile Asp Gln Val Leu Pro Glu Glu Ser Gln Lys Ala Glu Ser Gln Asn  
 115 120 125

Thr Phe Glu Glu Thr Glu Leu Glu Leu Lys Lys Cys Phe Pro Ser Asp  
 130 135 140

Glu Thr Cys Glu Lys Pro Val Asp Glu Thr Thr Lys Leu Thr Gln Thr  
 145 150 155 160

Ser Ser Thr Glu Gln Leu Asn Val Leu Glu Thr Glu Thr Glu Val Leu  
 165 170 175

Asn Lys Glu Ala Val Glu Val Lys Gly Gly Gly Asp Val Leu Glu Pro  
 180 185 190

Val Ser Ser Asp Ser Leu Ser Thr Lys Asp Phe Ala Ala Val Glu Glu  
 195 200 205

Val Ala Pro Ala Lys Pro Pro Arg His Leu Thr Pro Glu Pro Asp Ile  
 210 215 220

Val Ala Ser Thr Lys Lys Pro Val Pro Ala Arg Pro Pro Pro Pro Thr  
 225 230 235 240

Asn Phe Pro Pro Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser Arg Pro Ala Pro Pro  
 245 250 255

ES 2 375 865 T3

260	265	270																			
Asp	Ile	Asp	Val	Pro	Lys	Glu	Asn	Ile	Thr	Ser	Asp	Ser	Leu	Leu	Thr						
		275					280					285									
Ala	Ser	Met	Ala	Ser	Glu	Ser	Thr	Val	Lys	Asp	Ser	Gln	Pro	Ser	Leu						
		290				295					300										
Asp	Leu	Ala	Ser	Ala	Thr	Ser	Gly	Asp	Lys	Ile	Val	Thr	Ala	Gln	Glu						
305					310					315					320						
Asn	Gly	Lys	Ala	Pro	Asp	Gly	Gln	Thr	Val	Ala	Gly	Glu	Val	Met	Gly						
				325					330					335							
Pro	Gln	Arg	Pro	Arg	Ser	Asn	Ser	Gly	Arg	Glu	Leu	Thr	Asp	Glu	Glu						
			340					345					350								
Ile	Leu	Ala	Ser	Val	Met	Ile	Lys	Asn	Leu	Asp	Thr	Gly	Glu	Glu	Ile						
		355					360					365									
Pro	Leu	Ser	Leu	Ala	Glu	Glu	Lys	Leu	Pro	Thr	Gly	Ile	Asn	Pro	Leu						
		370				375					380										
Thr	Leu	His	Ile	Met	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Tyr	Val	Ser	Asn	Asp	Ala						
385					390					395					400						
Ala	Gln	Ser	Asp	Asp	Glu	Glu	Lys	Leu	Gln	Ser	Gln	Pro	Thr	Asp	Thr						
				405					410					415							
Asp	Gly	Gly	Arg	Leu	Lys	Gln	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Lys	Lys	Phe	Leu						
			420					425					430								
Gly	Lys	Ser	Val	Lys	Arg	Ala	Lys	His	Leu	Ala	Glu	Glu	Tyr	Gly	Glu						
		435					440					445									
Arg	Ala	Ile	Asn	Lys	Val	Lys	Ser	Val	Arg	Asp	Glu	Val	Phe	His	Thr						
		450				455					460										
Asp	Gln	Asp	Asp	Pro	Ser	Ser	Ser	Asp	Asp	Glu	Gly	Met	Pro	Tyr	Thr						
465				470						475					480						
Arg	Pro	Val	Lys	Phe	Lys	Ala	Ala	His	Gly	Phe	Lys	Gly	Pro	Tyr	Asp						
				485					490					495							
Phe	Asp	Gln	Ile	Lys	Val	Val	Gln	Asp	Leu	Ser	Gly	Glu	His	Met	Gly						
			500					505					510								



ES 2 375 865 T3

Ala Val Trp Thr Met Lys Phe Ser His Cys Gly Arg Leu Leu Ala Ser  
515 520 525

Ala Gly Gln Asp Asn Val Val Arg Ile Trp Ala Leu Lys Asn Ala Phe  
530 535 540

Asp Tyr Phe Asn Asn Met Arg Met Lys Tyr Asn Thr Glu Gly Arg Val  
545 550 555 560

Ser Pro Ser Pro Ser Gln Glu Ser Leu Ser Ser Ser Lys Ser Asp Thr  
565 570 575

Asp Thr Gly Val Cys Ser Gly Thr Asp Glu Asp Pro Asp Asp Lys Asn  
580 585 590

Ala Pro Phe Arg Gln Arg Pro Phe Cys Lys Tyr Lys Gly His Thr Ala  
595 600 605

Asp Leu Leu Asp Leu Ser Trp Ser Lys Asn Tyr Phe Leu Leu Ser Ser  
610 615 620

Ser Met Asp Lys Thr Val Arg Leu Trp His Ile Ser Arg Arg Glu Cys  
625 630 635 640

Leu Cys Cys Phe Gln His Ile Asp Phe Val Thr Ala Ile Ala Phe His  
645 650 655

Pro Arg Asp Asp Arg Tyr Phe Leu Ser Gly Ser Leu Asp Gly Lys Leu  
660 665 670

Arg Leu Trp Asn Ile Pro Asp Lys Lys Val Ala Leu Trp Asn Glu Val  
675 680 685

Asp Gly Gln Thr Lys Leu Ile Thr Ala Ala Asn Phe Cys Gln Asn Gly  
690 695 700

Lys Tyr Ala Val Ile Gly Thr Tyr Asp Gly Arg Cys Ile Phe Tyr Asp  
705 710 715 720

Thr Glu His Leu Lys Tyr His Thr Gln Ile His Val Arg Ser Thr Arg  
725 730 735

ES 2 375 865 T3

Gly Glu Asn Lys Ile Leu Val Thr Ser Asn Asp Ser Arg Ile Arg Leu  
 755 760 765

Tyr Asp Leu Arg Asp Leu Ser Leu Ser Met Lys Tyr Lys Gly Tyr Val  
 770 775 780

Asn Ser Ser Ser Gln Ile Lys Ala Ser Phe Ser His Asp Phe Thr Tyr  
 785 790 795 800

Leu Val Ser Gly Ser Glu Asp Lys Tyr Val Tyr Ile Trp Ser Thr Tyr  
 805 810 815

His Asp Leu Ser Lys Phe Thr Ser Val Arg Arg Asp Arg Asn Asp Phe  
 820 825 830

Trp Glu Gly Ile Lys Ala His Asn Ala Val Val Thr Ser Ala Ile Phe  
 835 840 845

Ala Pro Asn Pro Ser Leu Met Leu Ser Leu Asp Val Gln Ser Glu Lys  
 850 855 860

Ser Glu Gly Asn Glu Lys Ser Glu Asp Ala Glu Val Leu Asp Ala Thr  
 865 870 875 880

Pro Ser Gly Ile Met Lys Thr Asp Asn Thr Glu Val Leu Leu Ser Ala  
 885 890 895

Asp Phe Thr Gly Ala Ile Lys Val Phe Val Asn Lys Arg Lys Asn Val  
 900 905 910

Ser

<210> 65  
 <211> 2449  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 65  
 agaaagcgct actgaggagt gaaccgggcc ttatatctta gtttcgtgac tttgggggag 60  
 gcaggcctgt gagttgtttt ccgccctgga cgctgttttg caaagatctc tgcgcgccca 120  
 ccgccaccct cccgggagtg cgggcccggga agcagccagc ggtgggaaac tccgacgcc 180  
 tcctcgacac ttttctcccc ccaactcccc aagactcact tctaggggaag tcctttttcc 240  
 catcaagccc tgggaaagac tggccaggct gagagaggga cccgtcctcc tctgtgccaa 300

ES 2 375 865 T3

aggcgggagc aaatcctggt gctgtcgcct ttggatgtga gtcctggaaa tggcgggggt 360  
 gaggaagggtg ggcaggggca aggtttggcc ctgagggcag aaccgacgcc ttgtcccgga 420  
 agcgcagcac ggccgagtgc gtccgggggt gcagacggcg ccctgggggtg gtcctgccgc 480  
 cacctctcct ttgactcagg agcgcgcgcg cgcgctccgg cgcgttctca gtcgcgcgaa 540  
 gccagagagg accctgggcg tgattctccc tccctggcac agacggagac ccgagtgacc 600  
 ccgggtccg ggtgggctg gggaatggac ccatagacc gggacgagcg gcgcggagcc 660  
 cgcagctggc cagcttcagc caccttggga gacgcagtc agctgccgct gctgacagac 720  
 aagaccaagg ctgggtggg cccacccca gatccggcct gagcgccttc cgcgctgctc 780  
 ggctcaagg cgtgagtcac caagggcaag tcccgtgact tggctctcag ggtctccggc 840  
 ctggcacat taatcttcag accgggcttt ttcgacgcc agctgccgcc cagccccaat 900  
 ggcagggcct tccagggagt ccagtcaga ctgctccca gctcccgcag ctgctcggtc 960  
 cctgcaaagc ccccgggagc gtttctactc tccctgagc ccacgccatc ccgtcactcc 1020  
 taggaaactt ttcgcgcaga aactcctgga gaacagcccc ggccgccagg tactcgcccc 1080  
 cccggaccgc aaagcccaca gagcttcaat tcgcaggaag gggagtggg agccctgagc 1140  
 tggggtgttc ctggaagagg tcggggagcg gggggagagg cattccaggc tggaggcctg 1200  
 gaaacgtttg gaagctttgc taaccttggga gaccatgtca ggaaagaagc gtaccaggc 1260  
 cgtctgctgt gtgccaccc cgatcccat cagtgcacca cgcactcgag ctcttcttcg 1320  
 gcgtctgcag cctcttcac cgcgcgaga ggcggaggtc tcccggaaac agtgtccgac 1380  
 tgtggcacc cagagcgtcc aatgcgagct caggccttc ccgcaagtct ggagttttct 1440  
 tatccagttg aggcgcctt cgctgtactc actctctgcc tcccaccca tcttctgcc 1500  
 cccgacctcc atctttgatg gttagcgct tcagccctca acagcttcgc acaaccaacc 1560  
 cctagaagcc gtggagtcag accggccagg gtgggaccta ggttttaact cgggttctgg 1620  
 ctacacacgc tgcgcctcca tacagtttgt cccgggttg gcagcaggcc ggctaccttc 1680  
 aggaattctt tgctttggct tctgtctgtt cctgtctgtt gggcaagttt ctagctacct 1740  
 cactgagaga accatagaac aaggacctg gcatggcata cagacaagga atgtttgctg 1800  
 aattaatgga gctggtgct tgcagcttcc cttttgttcc ttgaagttgc ccttgcctc 1860  
 ctccacatca gctccctctc ctctcagct acttattccc caccctggct tcttctagtc 1920  
 gcagtcccca agtacttget gaatcctgta tggacagcct aagcctccat ttctgacaat 1980  
 tcctgtggcc ccactccatt tgtttttag acttctcct cctttttgtc cccatcccc 2040  
 aagttataaa actataatgc aattcttgg attttcttt aaaaaatcac acttgttcaa 2100  
 tcctgcagca gccactgtcc aactctagcc ttctcaccac cgctgaatta ggaaacctcc 2160

ES 2 375 865 T3

taagaggccc gcacccgcac tgtatgctgc agcatacaaa gacagctgag agctcccctc 2220  
 caggaaacct tcccatcacc aaaaagagtg gtgtgggagg cctggtttca cacatatagg 2280  
 gatcctctac ccttctcctt tggcaagaca ttgagggccc atggccatag aggacaggcc 2340  
 cttcttcaca atgaaactca gaggatTTTT gaagaaggca ggacacagca tgagtgtgag 2400  
 gcaggaagaa taaggcagaa gagaggtgct ttttaaaagt ttttatttc 2449

<210> 66  
 <211> 5638  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 66  
 gcagctggag tcaggcgctc gcccgctcgc cggttggctc gccgggacct cgcgcaccgg 60  
 cggcagagtc ccttgcgtgg attggcaagc gacgccccac ctgccccgag ctcaccattt 120  
 tctttcgcgc tggctgcagc tgacccggcg aaggagccg accgggacct gggctggagg 180  
 taaaacccca cggaaagaac atgaggttcc cttggaaatc attcaagagg aagatggaag 240  
 gggctgttta gaagagctta aaagctacag gctgtaagac tggggcctga gtgctggcag 300  
 tggaaaacac tgttgggctg tgatctctcc ctgaaaagtt ccaggtgcct ttttgcttcc 360  
 tgcaaaagaa aggaagcgaag agagaagacc atgtccatag ccctgaagca ggtattcaac 420  
 aaggacaaga ccttccgacc caagaggaaa tttgaacctg gcacacagag gtttgagctg 480  
 cacaaacggg ctcaggcatc cctcaactcg ggtgtggacc tgaaggcggc tgtgcagttg 540  
 cccagtgggg aggaccagaa tgactgggtg gcagtacatg tgggtggacct cttcaatcgg 600  
 atcaacctca tctatggcac catctgtgag ttctgcaccg agcggacctg tcctgtgatg 660  
 tcagggggcc ccaaataatga gtatcgggtg caggatgac tcaagtataa gaagccaaca 720  
 gcgctgccag ctccccagta catgaacctt cttatggatt ggattgaggt tcagatcaac 780  
 aacgaggaaa tatttccaac atgcgtgggt gttcccttcc caaagaactt ccttcagatc 840  
 tgcaagaaga tcctgtgccg ccttttccgg gtctttgtcc acgtctatat ccaccacttc 900  
 gaccgggtca ttgtgatggg tgcagaggcc catgtcaaca cctgctacaa acacttctat 960  
 tactttgtca cagagatgaa cctcatagac cgcaaggagc tagagccttt gaaagaaatg 1020  
 acgagcagga tgtgtcacta atgctccacc tcacccttg gaagaaagga aagctgtttc 1080  
 ctctgtgtgc cctgagcggg caggaggtgg accaccctgg ctgaaatgac acacctactc 1140  
 ccaggaacag cagaggtgga ggcaagcagt gactcctgag agacattccc cactcacttt 1200  
 gtgtgctctt aaccttctga gtgctgctag cccagacctg tggacgaggc agaccacaac 1260  
 gtgaaagaag gaccagcccc ttgaccgttc tggctgggga attgtccacg aggaagcctc 1320

ES 2 375 865 T3

tgcacttcca cacatggcac agttctgcct gtgacctgcc gcctaagctt tactggaatt 1380  
 cagggttttg agactgagat gcgtgctgta tttttcactt atctgtcttg tcagctggcc 1440  
 gacttctctg tgattggttt ttaagtgcc gagtgaattt tggacctctg gatgtgcagc 1500  
 aagtttttat gcaataagcc ttcctttcag gtctctaaaa gctcctgctc tgatctgtgg 1560  
 ttaaacactg tgcagggctg tggagctctg agagacctga acccctacce atcccctgca 1620  
 cctccctact ctccctgccg aggcgtccat agcatttccc taataaatag ttttatcagg 1680  
 gacctccat ggggtggctt gtctctgcc caaacagggt cttcacgttc taactgcagg 1740  
 gaagagactg gttactagcg taaagctgac aagttaccag ttcacctgat cagaatgat 1800  
 ttttataac caccatcatt ccttgtctct tcagtggaag atattctttc ctgtttccca 1860  
 gaagagagaa ataaaagtcc taaataacta agaatgatca gcgggagcgt tgggcatgat 1920  
 tactgcagtg tttgttcttt attaaagaca gggagtcgtg gctgtctcta cataatacta 1980  
 acatttcagt gtaaaaagta caattggta tttggtacgt gtagatttaa caccagacg 2040  
 gctgacttgt aaccctcccc actagccttc tgagcattta aaccagccg tcattctctc 2100  
 ccaactccac gctccccact cctctgccac gttatgttac ggcacaaaat taatttctgc 2160  
 ccctgtgatt gggccacggg tgccaaggta acagtggagc tggagctaac ttctccttt 2220  
 catcctttcc aattttctat tccagaagac agtcagaata atgcatctgt actacatcct 2280  
 gccttttgaa cctaaatgag tttcgttgat gaaatgtgcc tctctgattc atcacaaact 2340  
 gtggtgttct gaccacctgt gacgagggg tcataatact tccagtgatc cttttaattt 2400  
 agcaaaatat ttgtcgggtg agggaagtag ataagaatgt attagtgtat tttaaagtaa 2460  
 taatgattaa agaataacta aatgactctg attttgtttt atcaatcata atgtgttaaa 2520  
 gccctctgtg gctgccacaa aagactagaa tcatgaaatc tttgtccaag ctaagaaagg 2580  
 gctgtctctg tgggtacagt ggcattctct gttgacctaa ccaagcagcc tgaaccttgc 2640  
 tttgtgtctc gtaaaggta tctcacgga tccaattgct gctacctcac catgttgctg 2700  
 tgccttggtc aacaataaac atactttttt ccccttct aagtaacttt gagaggacaa 2760  
 gataggcaaa gttttttccc tacatctctt ttggccaaaa gaatatctga ccatcacaga 2820  
 gatccagaga acagaaacaa gagcccctaa gtcccagcct ctgcaataca cagttaccag 2880  
 atgggaatgc agcacagtgg cacagagagg taactacgga gcccatgccc tggaggaact 2940  
 ctgtagctgt gcatcatgga acgccacagg atttttacat taaaagttg aatatgttcc 3000  
 tgcatttcag cagtgcataa tgcagcagga ggctggaatc tggggacctt tgttattcat 3060  
 tctttttaag gttatttttt attaaactgt catatgaaat ttccactcaa tttaaaaatc 3120

ES 2 375 865 T3

caaatctttt taagcttctt ggaagaattt cctcctgctt atattgttaa ttgcactaat 3180  
 gaactcttct agggtaaatt ctggcaaaact accctttttt tttttttaat cacagaatat 3240  
 tcctgttccc acagaacttt ggcacattct gaagaaaatc tctgcagtca atttttatct 3300  
 cctctgcttg actgcatcta actgttcac tctgttataa atggagcttc agccctctgg 3360  
 gtcagagact gacaaccctc cttcttcttc ctaacctgct ctactctcct tctttttctg 3420  
 ctttcatttt aattttggga aattttaaag taaaagtctt aaagttgaaa gattatagtg 3480  
 agtaccctta tgtcctttag tgcacagtt gttaatgttt tgccttgttt tcttttcttc 3540  
 cttttttttt ttaagagaag gggctctctc ctattttacc caagctggcc ttgaaccctt 3600  
 tgcctcaagt gagcttcaac cttagcctcc tgagtagcca ggactatggc atgtaccacc 3660  
 gcacctgctt cacatcttct ttctcactgt aaatacacat tcttattctt gaaccttctg 3720  
 aaaataagtt gcagacatca tgaaaatgta aaatacttca tcatattctt tcttttaata 3780  
 agagcattgt cctataaatc tgcaatattt tcacgcccac gaaactgaac actgatactg 3840  
 cataaatcta atatatgat catattcaaa attctccagt tgtccccaaa ataccttta 3900  
 tagctgttta tttttaaatc caggatccaa tcaagaatta tacgttatat gtagttgtca 3960  
 ttctcttttg tttcctttaa ttgattagag ttgccctttt gtgtgtgtct gagtgggtggg 4020  
 tgggtggggtg gtgtttgtgt atgatgtgca gtgtgtgtgt gtgtggtgtg tctttcatga 4080  
 cactgacatt attaaagagt tcaggcaagt ttgtggaatg tcccacaatc tagacttttt 4140  
 tactgattgt ttcctcatca cgagatacag gttacatttt ttttccaag actgctacat 4200  
 gtgtgatgtt gtttccttac tactgcctca cctcaggaag cacataatgt ctacttgtct 4260  
 cttttctgat attaggactg atcagggtgt gtctgcctga tccaatcatt atcaagttcc 4320  
 ataattcatt attaagctct gaaattcagg acacatacat ttatagagtg tgaggctgtg 4380  
 catacgtaca ttcattccctt aatgttctca aggaggccca ggatcccaaa aatattataa 4440  
 gcattgcagt cagatgatat agcactagca aagcattcat ccctttccat ataacaggag 4500  
 ggaggggaag aaggaagttt ccatgtgcag gcaatacgtg agagcatggg caagtgagga 4560  
 tttgtatgct ccctgtagcc agaggtgaaa tattcaacgc ttttattttt tctcccgtct 4620  
 tcaatgacct cccatttgga cccatagttt atttatagag agcacacact ccctaattgt 4680  
 cagatggttt ttttgggaaa actccttagat agtacagtga gttgtgacct tccaaaggat 4740  
 cacaagtaca taaacagata caaagtattt atgtggtatt aaaaattcat ggtgatggtg 4800  
 caagggagag atgattagga agaaaatgct ttaaacggct gtaattgaga aatactgatc 4860  
 tagagtcatt tcctgcttct taaattgttc gttttctctt ccctgggtat tttctcattt 4920  
 ccaaagacct agagtctcag agccagttta agtgggaagaa actttgagag gtttcttaat 4980

ES 2 375 865 T3

caattccttc tatctctcaa accatgccag taacttcctt ggtgaaaaaa tctatactcc 5040  
 tctcacagtt cttcgggcat ggaattcta tagcattctt tggataaacc aacctactga 5100  
 acctccaca acatcttgaa ttccattcaa ctgagactga agtattcttt ttgagtttca 5160  
 gtatatcttt tctagtgctc cactttttaga aagggtccaaa gatgatataa aataagtgaa 5220  
 aatacaatta atcagagctt tatttgcata tccattaaat atctgaagge tattaccagt 5280  
 tgtgcttcag cctcctttcc cttgcaattc tcccagggtg gcacccctca cggagtcttg 5340  
 ttgctccatt gttgaccact gatgtaactc aacgtgaaac cttcccaaag ctctccacat 5400  
 cactctctgt tatggctgtg accagcagtg aacatgaaaa gaacttattt catgccttct 5460  
 ccaaactata ttgtttcttt gctaagtcca gacctgcttt ttctacattt atagggtttc 5520  
 tattttaatc gccatgcaaa attctttatc atactcaatc attttggttt atcttctgga 5580  
 cttcttacct ttaacatccc tgtaaagat tacactgttg ttgtttcaga aaaaaaaaa 5638

5 <210> 67  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> sonda

<400> 67  
 tgttactggg tgggtccag 20

15 <210> 68  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> sonda

<400> 68  
 cagaacctgt gactcgtgc 20

25 <210> 69  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

30 <220>  
 <223> sonda

<400> 69  
 tgattccct ggaggtctg 20

35 <210> 70  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

40 <220>  
 <223> sonda

ES 2 375 865 T3

<400> 70  
 ccccgagggtg actaactcaa 20  
  
 5 <210> 71  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
  
 10 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 71  
 agctcctgct ccccctagtt 20  
  
 15 <210> 72  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
  
 20 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 72  
 tcgctgcaat tcacacttc 20  
  
 25 <210> 73  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
  
 30 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 73  
 gtcttcctc ccctcccttg 20  
  
 35 <210> 74  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
  
 40 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 74  
 gcagcatcag aagccaacac 20  
  
 45 <210> 75  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
  
 50 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 75  
 cgctgtaatt cacctgcaaa 20  
  
 55 <210> 76  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial



# ES 2 375 865 T3

```

<220>
<223> sonda

<400> 76
5  gtaccaggca ggggacctat                20

<210> 77
<211> 20
<212> DNA
10  <213> Artificial

<220>
<223> sonda

15  <400> 77
    gacctccag atcctggtga                20

<210> 78
<211> 20
20  <212> DNA
    <213> Artificial

<220>
<223> sonda

25  <400> 78
    ctttctgct cctcctgtgc                20

<210> 79
<211> 20
30  <212> DNA
    <213> Artificial

<220>
<223> sonda

35  <400> 79
    gcagcaggaa cccacttagg                20

<210> 80
<211> 20
40  <212> DNA
    <213> Artificial

<220>
<223> sonda

45  <400> 80
    aatggcaaca atgcacgag                20

<210> 81
<211> 20
50  <212> DNA
    <213> Artificial

<220>
<223> sonda

55  <400> 81
    agcaatttgg agcggtgaag                20

<210> 82

```

ES 2 375 865 T3

<211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
 5 <220>  
 <223> sonda  
 <400> 82  
 gtccaggtgc aggatcacao 20  
 10 <210> 83  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
 15 <220>  
 <223> sonda  
 <400> 83  
 20 ctccacaact gcctggagaa 20  
 <210> 84  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 25 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> sonda  
 30 <400> 84  
 aactgagcca aagcctggtc 20  
 <210> 85  
 <211> 20  
 35 <212> DNA  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> sonda  
 40 <400> 85  
 ggagaaggga gacatggtga 20  
 <210> 86  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
 <220>  
 50 <223> sonda  
 <400> 86  
 acgaggcacg tgtagttcc 20  
 55 <210> 87  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
 60 <220>  
 <223> sonda

ES 2 375 865 T3

<400> 87  
 tggatcccaa gtccttgtg 20  
  
 5 <210> 88  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
  
 10 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 88  
 cgccttgac atctcttagc 20  
  
 15 <210> 89  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
  
 20 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 89  
 ggttctgat tcccagagt c 21  
 25  
 <210> 90  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
 30  
 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 90  
 35 cagccaaaac aagtgaggt 20  
  
 <210> 91  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 40 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> sonda  
  
 45 <400> 91  
 tccagcggga ggtattcact 20  
  
 <210> 92  
 <211> 20  
 50 <212> DNA  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> sonda  
 55  
 <400> 92  
 tggtccttg ggtttccac 20  
  
 <210> 93  
 60 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

ES 2 375 865 T3

<220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 93  
 5 cctcatcaag ggaagtgtgg 20  
  
 <210> 94  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 10 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 94  
 15 ggagtcaagg atgggaaagt 20  
  
 <210> 95  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 20 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 95  
 25 cagcaaaggg cagaagtcatt 20  
  
 <210> 96  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 30 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 96  
 35 taattgccgt tggaggagac 20  
  
 <210> 97  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 97  
 50 acctgaaggt ggagctgtcc 20  
  
 <210> 98  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> sonda  
  
 <400> 98  
 60 agaacacggg caatggattt 20  
  
 <210> 99

ES 2 375 865 T3

<211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
 5 <220>  
 <223> sonda  
 <400> 99  
 agttctgctt ctcggcagg 19  
 10 <210> 100  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
 15 <220>  
 <223> sonda  
 <400> 100  
 20 tcttgaagc ctcacccaca 20  
 <210> 101  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 25 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> sonda  
 30 <400> 101  
 gaccggttct cagggacagt 20  
 <210> 102  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 35 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> sonda  
 40 <400> 102  
 tgactccaaa agggtagca 20  
 <210> 103  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
 <220>  
 50 <223> sonda  
 <400> 103  
 tgtggcccag tacacctca 20  
 55 <210> 104  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
 60 <220>  
 <223> sonda

# ES 2 375 865 T3

	<400> 104 cacgtagctg gcaggaata	20
5	<210> 105 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial	
10	<220> <223> sonda	
	<400> 105 gatgggggct acacctcac	20
15	<210> 106 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial	
20	<220> <223> sonda	
25	<400> 106 tgaccctca ggctccagat	20
30	<210> 107 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial	
35	<220> <223> sonda	
	<400> 107 gtggagcgat ttgtctggt	20
40	<210> 108 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial	
45	<220> <223> sonda	
	<400> 108 cgctgagcca gtcagttag	20

## REIVINDICACIONES

1. Método *in vitro* para predecir si un paciente con artritis reumatoide respondería a un tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ , comprendiendo dicho método la determinación del nivel de expresión de ocho genes en una muestra biológica de dicho paciente, en el que dichos genes son EPS15 (SEQ ID n.º 1), HLA-DPB1 (SEQ ID n.º 3),  
5 AKAP9 (SEQ ID n.º 5), RASGRP3 (SEQ ID n.º 7), MTCBP-1 (SEQ ID n.º 9), PTNP12 (SEQ ID n.º 11), MRPL22 (SEQ ID n.º 13) y RPS28 (SEQ ID n.º 15), comprendiendo dicho método además la etapa de comparar el nivel de expresión combinado de dichos genes con los valores de referencia obtenidos de los grupos de pacientes que responden y que no responden.
2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el paciente tiene una artritis reumatoide que es activa.
- 10 3. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el agente bloqueador del TNF $\alpha$  es un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ .
4. Método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el anticuerpo es infliximab.
5. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el paciente recibe un tratamiento básico que no es con agente bloqueador del TNF $\alpha$ .
- 15 6. Método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el paciente se trata con metotrexato, azatioprina o leflunomida.
7. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la muestra biológica es sangre.
8. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el nivel de expresión se determina cuantificando el nivel del ARNm de dichos genes en la muestra biológica.
- 20 9. Método de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende las etapas de proporcionar ARN totales extraídos de las CMSP obtenidas de una muestra de sangre del paciente, y someter los ARN a amplificación e hibridación con sondas específicas.
10. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, en el que el nivel de expresión se determina mediante RT-PCR cuantitativa o semicuantitativa en tiempo real.
- 25 11. Método de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que el nivel de expresión se determina utilizando un chip de ADN.
12. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que además comprende la determinación del nivel de expresión de los transcritos de la lista siguiente AADAT (SEQ ID n.º 17), COX7AL2 (SEQ ID n.º 19), CXCL5 (SEQ ID n.º 21), ELMOD2 (SEQ ID n.º 23), FBXO5 (SEQ ID n.º 25), KNG1 (SEQ ID n.º 27), LAMR1 (SEQ ID n.º 29), MUCDHL (SEQ ID n.º 31), PFKFB4 (SEQ ID n.º 33), PSMB9 (SEQ ID n.º 35), RPL35 (SEQ ID n.º 37), RPS16 (SEQ ID n.º 39), TBL2 (SEQ ID n.º 41), THRAP3 (SEQ ID n.º 43), 193472 kininógeno 1 (SEQ ID n.º 45), 239932 (SEQ ID n.º 47), QIL-1 (SEQ ID n.º 49), SCAM-1 (SEQ ID n.º 51), MUSTN1 (SEQ ID n.º 53), WDR39 (SEQ ID n.º 55), 114519 (SEQ ID n.º 57), 415079 (SEQ ID n.º 59), 244313 (SEQ ID n.º 60), 295669 (SEQ ID n.º 61), 234261 (SEQ ID n.º 62), 123983 (SEQ ID n.º 63), 82303 (SEQ ID n.º 64) y 247176 (SEQ ID n.º 65), o una subcombinación de los mismos.  
30  
35
13. Uso de un agente bloqueador del TNF $\alpha$  para la preparación de un medicamento para tratar a un paciente con artritis reumatoide y clasificarlo como un paciente que responde a un tratamiento con un agente bloqueador del TNF $\alpha$ , mediante el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el agente bloqueador del TNF $\alpha$  es el infliximab.

